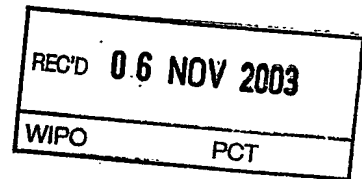
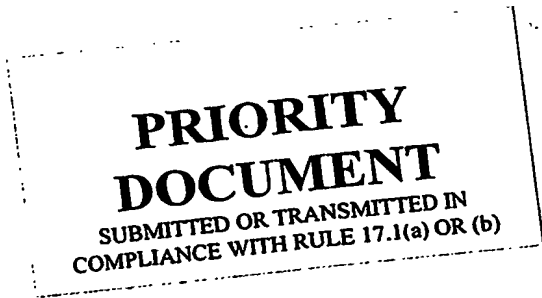


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

102 50 687.6

Anmeldetag:

31. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE

Bezeichnung:

7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on-Derivate und ihre
Verwendung

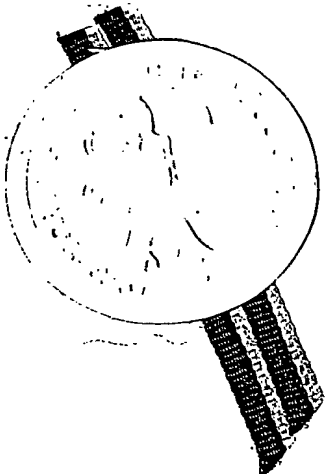
IPC:

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert



7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on-Derivate und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte 7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und Arteriosklerose.

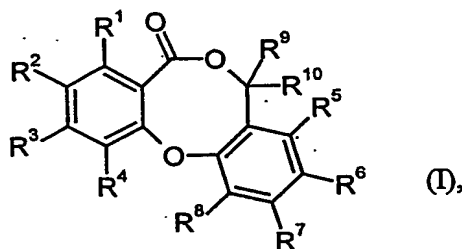
Durch Arteriosklerose bedingte Koronare Herzerkrankungen gehören zu den Haupttodesursachen in der modernen Gesellschaft. In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass niedrige Plasmaspiegel des HDL-Cholesterins ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Arteriosklerose darstellt [Barter und Rye, *Atherosclerosis* 121, 1-12 (1996)]. HDL (high density lipoprotein) stellt neben LDL (low density lipoprotein) und VLDL (very low density lipoprotein) eine Klasse von Lipoproteinen dar, deren wichtigste Funktion der Transport von Lipiden, wie zum Beispiel Cholesterin, Cholesterinester, Triglyceriden, Fettsäuren oder Phospholipiden, im Blut ist. Hohe LDL-Cholesterinspiegel (>180 mg/dl) sowie niedrige HDL-Cholesterinspiegel (<35 mg/dl) tragen wesentlich zur Entwicklung von Arteriosklerose bei. Neben koronaren Herzerkrankungen werden auch periphere Gefäßerkrankungen sowie Schlaganfall durch ungünstige HDL/LDL-Verhältnisse in ihrer Entstehung gefördert. Neue Methoden zur Erhöhung von HDL-Cholesterin im Plasma stellen demzufolge eine therapeutisch sinnvolle Bereicherung bei der Vorbeugung und Behandlung von Arteriosklerose und der damit verbundenen Krankheiten dar.

Cholesterinester-Transfer-Protein (CETP) mediiert den Austausch von Cholesterinestern und Triglyceriden zwischen den verschiedenen Lipoproteinen im Blut [Tall, *J. Lipid Res.* 34, 1255-74 (1993)]. Von besonderer Bedeutung ist dabei der Transfer von Cholesterinestern vom HDL auf das LDL, der zu einer Senkung der HDL-

Cholesterin-Plasmaspiegel führt. Die Inhibition von CETP sollte demzufolge eine Erhöhung der Plasmaspiegel des HDL-Cholesterins und eine Absenkung der Plasmaspiegel des LDL-Cholesterins bewirken und damit zu einer therapeutisch nützlichen Beeinflussung des Lipidprofils im Plasma führen [McCarthy, *Medicinal Res. Revs.* 13, 139-59 (1993); Sitori, *Pharmac. Ther.* 67, 443-47 (1995); Swenson, *J. Biol. Chem.* 264, 14318 (1989)].

7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-one, ihre Herstellung und ihre auf einer ANP-Freisetzung basierende Verwendung als Antihypertensiva, Kardio- und Koronartherapeutika sind in der EP-A-411 268 beschrieben. Eine Wirkung des Naturstoffs Penicillide [11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on; *Tetrahedron Lett.* 45, 3941-2 (1974)] und einiger Derivate als Oxytocin-Antagonisten ist in US 5 198 463 und in *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 337-340 (1993) beschrieben. Eine ACAT-inhibitorische Wirkung wird für Penicillide und das 1'-O-Acetyl-Derivat Purpactin A in *J. Antibiot.* 44, 136-143, 144-151, 152-159 (1991), *ibid.* 47, 16-22 (1994) und in der JP-A-03052884 berichtet. In der WO 94/12175 wird eine Cholesterin- und lipidsenkende Wirkung von Penicillide beansprucht.

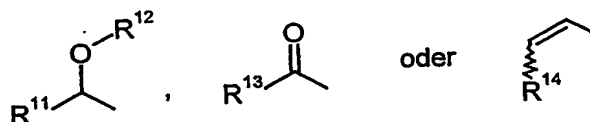
Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Vinyl oder Ethinyl steht,

5 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

10

R^{11} für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Fluor substituiert sein können, oder für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl oder

15

Trifluormethoxy substituiert sein kann, steht,

R^{12} für Wasserstoff oder Formyl steht,

R^{13} und R^{14} jeweils für (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

20

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

25

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Trifluormethoxy, Formyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder für (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, stehen,

R⁸ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, die jeweils durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

5

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro substituiert sein kann,

10

für (C₁-C₈)-Alkoxy oder (C₂-C₈)-Alkenoxy, die jeweils durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Nitro oder Cyano substituiert ist, oder bis zu fünffach durch Fluor und/oder Chlor substituiert sein können,

15

für (C₃-C₈)-Cycloalkoxy oder für (C₆-C₁₀)-Aryloxy, das durch Halogen, Nitro oder Cyano substituiert sein kann,

für Mono- oder Di-(C₁-C₈)-alkylamino, (C₁-C₈)-Alkylsulfonylamino oder N-[C₁-C₈]-Alkyl]-(C₁-C₈)-alkylsulfonylamino,

20

oder

für eine Gruppe der Formel -O-SO₂-R¹⁵, -O-C(O)-R¹⁶, -O-C(O)-NR¹⁷R¹⁸, -C(O)-OR¹⁹, -NR²⁰-C(O)-R²¹ oder -NR²²-C(O)-NR²³R²⁴ steht, worin

25

R¹⁵ für (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu fünffach durch Fluor substituiert sein kann; für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für Phenyl, das durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

30

R¹⁶ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch Phenyl oder Phenoxy, welche ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Halogen substituiert sein können,

durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₂-C₆)-Alkenylthio oder bis zu sechsfach durch Fluor substituiert sein kann,

5 für (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl und Fluor substituiert sein kann, wobei Phenyl seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

10 für (C₃-C₁₂)-Cycloalkenyl, das bis zu dreifach durch (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder Fluor substituiert sein kann,

15 für einen 5- bis 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

20 für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

25 R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann,
30 stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 12-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Phenyl oder bis zu vierfach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

R¹⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert sein kann, für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, oder für (C₂-C₆)-Alkenyl steht,

R²⁰ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R²¹ für (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und

R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl stehen,

und

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze,

eine CETP-inhibitorische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen zur Behandlung und/oder Prävention kardio-vaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und Arteriosklerose verwendet werden können.

Falls im folgenden nicht genauer definiert gelten für die Substituentenbedeutungen und Reste in den angegebenen allgemeinen Formeln die folgenden Definitionen:

10 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6, besonders bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

20 (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkenyl und (C₂-C₄)-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 8, 2 bis 6 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

25 (C₂-C₈)-Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkynylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

30 (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische oder gegebenenfalls bi- oder tricyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 12, 3 bis 10, 3 bis 8 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist eine mono- oder bicyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 10,

besonders bevorzugt mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Bicyclo[2.1.1]hexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Bicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[3.2.2]nonyl, Bicyclo[3.3.1]nonyl, Bicyclo[3.3.2]decyl, Bicyclo[4.3.1]decyl und Adamantyl.

(C₃-C₁₂)-Cycloalkenyl und (C₃-C₈)-Cycloalkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische oder gegebenenfalls bi- oder tricyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 12 bzw. 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die eine oder gegebenenfalls zwei Doppelbindungen enthält. Bevorzugt ist eine mono- oder bicyclische Cycloalkenylgruppe mit 5 bis 10, besonders bevorzugt mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die eine Doppelbindung enthält. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, Bicyclo[2.2.1]heptenyl, Bicyclo[2.2.2]octenyl und Bicyclo[3.2.2]nonenyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Kohlenwasserstoff-Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

(C₂-C₈)-Alkenoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenoxyrest mit 2 bis 6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Allyloxy, But-2-en-1-oxy, Pent-3-en-1-oxy und Hex-2-en-1-oxy.

5 (C₃-C₈)-Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische oder gegebenenfalls bicyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die über ein Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist eine monocyclische Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclo-
butoxy, Cyclopentoxy, Cyclohexoxy, Cycloheptoxy und Cyclooctoxy.

10 (C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Arylrest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugte Aryloxyreste sind Phenoxy und Naphthoxy.

15 (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxycarbonyl-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

20 Mono-(C₁-C₈)-alkylamino und Mono-(C₁-C₄)-alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Substituenten, der 1 bis 8 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, n-Butylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

25 Di-(C₁-C₈)-alkylamino und Di-(C₁-C₄)-alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Substituenten, die jeweils 1 bis 8 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Dialkylamino-Rest mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt:
30 *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-

propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methyldamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methyldamino.

5 (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, *n*-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, *n*-Pentylsulfonyl und *n*-Hexylsulfonyl.

10 (C₁-C₈)-Alkylsulfonyldamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Substituenten, der 1 bis 8 Kohlenstoffatome aufweist und über die Sulfonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonyldamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyldamino, Ethylsulfonyldamino, *n*-Propylsulfonyldamino, Isopropylsulfonyldamino, tert.-Butylsulfonyldamino, *n*-Pentylsulfonyldamino und *n*-Hexylsulfonyldamino.

20 *N*-(C₁-C₈)-Alkyl-(C₁-C₈)-alkylsulfonyldamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Substituenten und einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Substituenten, die jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter *N*-(Alkyl)-alkylsulfonyldamino-Rest mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N*-Methyl-methylsulfonyldamino, *N*-Ethyl-methylsulfonyldamino, *N*-*n*-Propyl-methylsulfonyldamino, *N*-*n*-Butyl-methylsulfonyldamino, *N*-tert.-Butyl-methylsulfonyldamino, *N*-Methyl-ethylsulfonyldamino, *N*-Methyl-*n*-propylsulfonyldamino, *N*-Methyl-isopropylsulfonyldamino, *N*-Methyl-tert.-butylsulfonyldamino, *N*-Methyl-*n*-pentylsulfonyldamino und *N*-Methyl-*n*-hexylsulfonyldamino.

30 (C₁-C₆)-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthio-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthio-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vor-

zugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

5 (C₂-C₆)-Alkenylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über ein Schwefelatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylthio-Rest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Allylthio, But-2-en-1-ylthio, Pent-3-en-1-ylthio und Hex-2-en-1-ylthio.

10 Ein 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Dihydrofuryl, Thiolanyl, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 15 Tetrahydropyranlyl, Dihydropyranlyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl und 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl.

20 Ein 4- bis 12-gliedriger Heterocyclus mit mindestens einem Ringstickstoffatom steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder partiell ungesättigten, monocyclischen oder gegebenenfalls bi- oder tricyclischen Heterocyclus, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und über ein Ringstickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 4- bis 10-gliedriger, gesättigter, mono- oder bicyclischer N-Heterocyclus, der ein zweites Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten kann. 25 Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Oxazolidinyl, Thiazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydroazepinyl, Hexahydro-1,4-diazepinyl, Octahydroazocinyl, 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 3-Azabicyclo[3.2.0]heptanyl, 3-Azabicyclo[3.2.1]octanyl, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanyl und 5-Azatricyclo[5.2.1.0^{3,8}]decanyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

5 Im folgenden werden die erfindungsgemäß verwendeten bzw. einsetzbaren Verbindungen der Formel (I) sowie die neuen Verbindungen der Formeln (I), (I-A) und (I-B) als erfindungsgemäße Verbindungen bzw. erfindungsgemäße Wirkstoffe bezeichnet.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

30

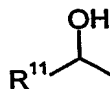
Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylnpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 für Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Hydroxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R^{11} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkenyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor,

Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert
sein kann, steht,

5 R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl,
(C_1 - C_4)-Alkyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl stehen,

10 R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano,
Nitro, Trifluormethoxy, Methoxy, Vinyl, Allyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl oder
für (C_1 - C_4)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann,
stehen,

R^8 für (C_3 - C_8)-Alkyl, (C_3 - C_8)-Alkenyl oder (C_3 - C_8)-Alkynyl, die jeweils durch
(C_3 - C_6)-Cycloalkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert sein können,

15 für (C_3 - C_8)-Alkoxy oder (C_3 - C_8)-Alkenoxy, die jeweils durch (C_3 - C_6)-Cyclo-
alkyl, (C_3 - C_6)-Cycloalkenyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein
können, oder für (C_3 - C_6)-Cycloalkoxy,

oder

20

für eine Gruppe der Formel $-O-SO_2-R^{15}$, $-O-C(O)-R^{16}$ oder $-O-C(O)-NR^{17}R^{18}$
steht, worin

25

R^{15} für (C_1 - C_6)-Alkyl, das bis zu fünffach durch Fluor substituiert sein
kann, oder für (C_3 - C_6)-Cycloalkyl steht,

R^{16} für (C_1 - C_{10})-Alkyl, das durch Phenyl, (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, (C_3 - C_6)-
Cycloalkenyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor sub-
stituiert sein kann,

30

für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl und Fluor substituiert sein kann,

5

für (C₅-C₁₀)-Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

10

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit einem Ringsauerstoffatom, der bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

15

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₃-C₆)-Alkenyl oder für (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

oder

20

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch (C₁-C₃)-Alkyl substituiert sein kann,

25

R⁹ für Wasserstoff steht,

und

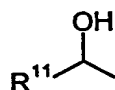
30

R¹⁰ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für Cyano, Methoxy oder Ethoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht,

R³ und R⁴ jeweils für Wasserstoff stehen,

R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, stehen,

R⁸ für (C₃-C₇)-Alkyl, (C₃-C₇)-Alkenyl oder (C₃-C₇)-Alkynyl, die jeweils durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Methoxy substituiert sein können,

für (C₃-C₇)-Alkoxy, das durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, oder für (C₄-C₆)-Cycloalkoxy,

oder

für eine Gruppe der Formel -O-C(O)-R¹⁶ oder -O-C(O)-NR¹⁷R¹⁸ steht, worin

R¹⁶ für (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Phenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann,

für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C₁-C₃)-Alkyl und Fluor substituiert sein kann,

für (C₅-C₇)-Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₃)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

für 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl oder 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl, die jeweils bis zu zweifach durch Methyl oder Ethyl substituiert sein können, steht,

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für (C₁-C₆)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₃-C₆)-Alkenyl oder für (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch Methyl oder Ethyl substituiert sein kann,

R⁹ für Wasserstoff steht,

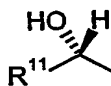
und

R¹⁰ für Wasserstoff oder Methyl steht.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen
5 Formel (I), in welcher

R¹ für Cyano, Methoxy oder Ethoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- oder mehr-
15 fach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl,
Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht,

R³ und R⁴ jeweils für Wasserstoff stehen,

R⁹ für Wasserstoff steht,

R¹⁰ für Wasserstoff oder Methyl steht,

und R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Gleichfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Verbindungen der all-
gemeinen Formel (I), in welcher

R⁸ für eine Gruppe der Formel -O-C(O)-R¹⁶ steht, worin

R¹⁶ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch Phenyl oder Phenoxy, welche ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Halogen substituiert sein können, durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₂-C₆)-Alkenylthio oder bis zu sechsfach durch Fluor substituiert ist,

für (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl und Fluor substituiert sein kann, wobei Phenyl seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

für (C₃-C₁₂)-Cycloalkenyl, das bis zu dreifach durch (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder Fluor substituiert sein kann,

für einen 5- bis 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-NR^{17}R^{18}$ steht, worin

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das durch (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyl oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann, stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 12-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Phenyl oder bis zu vierfach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Gegenstand der Erfindung sind ferner neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-C(O)-OR^{19}$ steht, worin

R^{19} für (C_1-C_6) -Alkyl, das durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl substituiert ist, oder für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, steht,

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-NR^{20}-C(O)-R^{21}$ steht, worin

10 R^{20} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl,

und

15 R^{21} für (C_1-C_8) -Alkoxy, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, steht,

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

20 Gegenstand der Erfindung sind ferner neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-NR^{22}-C(O)-NR^{23}R^{24}$ steht, worin

25 R^{22} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl,

und

30 R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl stehen,

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

5

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-R^{16}$ steht, worin

10

R^{16} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch Phenyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkenyl, (C_1-C_4) -Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist,

15

für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl und Fluor substituiert sein kann,

20

für (C_5-C_{10}) -Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

oder

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit einem Ringsauerstoffatom, der bis zu zweifach durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, steht,

25

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

30

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-NR^{17}R^{18}$ steht, worin

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

5

oder

10

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch (C_1-C_3) -Alkyl substituiert sein kann,

und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-R^{16}$ steht, worin

20

R^{16} für (C_1-C_8) -Alkyl, das durch Phenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4) -Alkoxy oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert ist,

25

für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Trifluormethyl, (C_1-C_3) -Alkyl und Fluor substituiert sein kann,

für (C_3-C_7) -Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch (C_1-C_3) -Alkyl substituiert sein kann,

30

oder

für 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl oder 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl, die jeweils bis zu zweifach durch Methyl oder Ethyl substituiert sein können, steht,

5 und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

10

R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-NR^{17}R^{18}$ steht, worin

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

15

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch Methyl oder Ethyl substituiert sein kann,

20

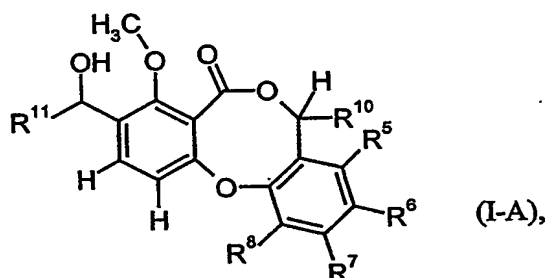
25 und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formeln (I), (I-A) und (I-B) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

30

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

- 5 Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

- 10 R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für Methyl oder Ethyl, die bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein können, stehen,

R^8 für eine Gruppe der Formel

15



steht, worin

- 20 R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch Methyl substituiert sein kann,

R^{25} und R^{26} gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu vierfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Trifluormethyl substituiert sein kann, für (C₅-C₁₀)-Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch Methyl substituiert sein kann, oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit einem Ringsauerstoffatom stehen,

und

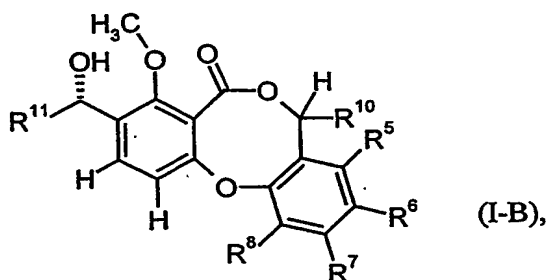
R^{27} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Trifluormethyl steht,

R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R^{11} für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- bis dreifach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht.

Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I-B)

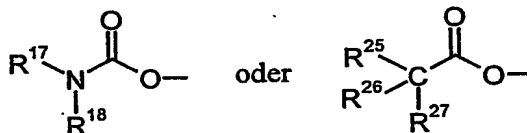


in welcher

5

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für Methyl oder Ethyl, die bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein können, stehen,

R^8 für eine Gruppe der Formel



10

steht, worin

15

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

oder

20

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu zweifach durch Methyl substituiert sein kann,

R^{25} und R^{26} gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu vierfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Trifluormethyl substituiert sein kann, für (C₅-C₇)-Cycloalkenyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl oder für 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl stehen,

und

R^{27} für Methyl, Ethyl, Propyl oder Trifluormethyl steht,

R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht

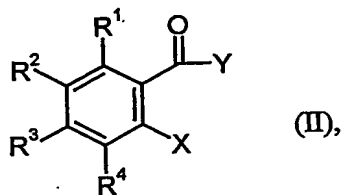
und

R^{11} für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- bis dreifach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht.

Die bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können nach den in der EP-A-411 268 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Der Inhalt der EP-A-411 268, insbesondere die Seiten 9-17, wird hiermit ausdrücklich als Bestandteil der Offenbarung einbezogen. Der in einigen Verfahrensvarianten als Ausgangsmaterial dienende Naturstoff Penicillide kann nach der in der EP-A-411 268 [Verbindung (Ib)] beschriebenen Methode über den Stamm *Penicillium funiculosom Thorn* erhalten werden. Eine Kultur dieses Stammes ist am 8. März 1989 bei der Deutschen Sammlung für Mikroorganismen in Braunschweig unter der Nummer DSM 5249 hinterlegt worden; diese Hinterlegung wurde verlängert.

Die bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden gemäß der EP-A-411 268 erhalten, indem man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

5

R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

X für Fluor, Chlor, Brom oder Iod steht

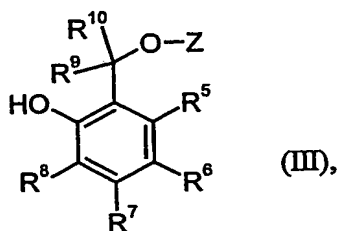
10

und

Y für (C₁-C₆)-Alkoxy oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,

15

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

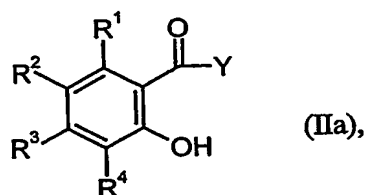
20

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und

Z für eine typische Hydroxylschutzgruppe, wie beispielsweise Tetrahydropyranyl steht,

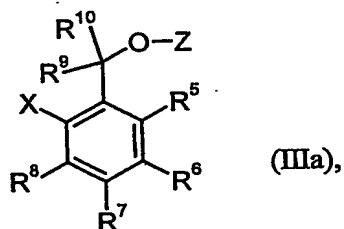
5 oder Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)



in welcher

10 R¹, R², R³, R⁴ und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

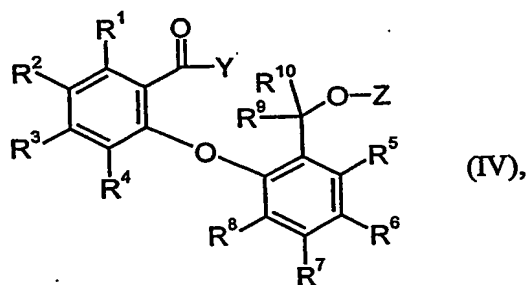
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



15 in welcher

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20 unter Abspaltung von Halogenwasserstoff, wie beispielsweise Bromwasserstoff, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

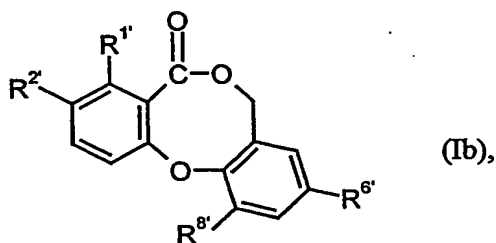
R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y und Z jeweils die oben
angegebenen Bedeutungen haben,

in inerten Lösemitteln kondensiert, anschließend die Hydroxylgruppe nach
üblicher Methode deblockiert und unter Wasserabspaltung cyclisiert,

wobei die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ sowohl
vor der Kondensation in die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II),
(IIa), (III) und (IIIa) als auch nach der Cyclisierung in die Verbindungen der
allgemeinen Formel (IV) nach bekannten Methoden, wie beispielsweise durch
Alkylierung, Acylierung, Substitution, Addition, Eliminierung, Umlagerung,
Oxidation, Radikalreaktion oder Reduktion eingeführt und gegebenenfalls
anschließend in andere funktionelle Gruppen überführt werden können,

oder indem man

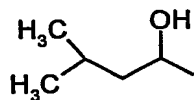
[B] ausgehend von dem Naturstoff Penicillide der Formel (Ib)



in welcher

R^{1'} für Methoxy steht,

R^{2'} für die Gruppe



steht,

R^{6'} für Methyl steht

und

R^{8'} für Hydroxy steht,

nach den unter Verfahren [A] erwähnten und im folgenden beispielhaft aufgeführten üblichen Methoden, wie beispielsweise Umlagerung, Alkylierung, Acylierung, Addition, Eliminierung, Oxidation, Radikalreaktion oder Reduktion, in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Hilfsstoffen, wie beispielsweise Basen, Säuren, Katalysatoren oder aktivierenden Reagenzien, die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ einführt und diese wie auch die Substituenten R^{1'}, R^{2'}, R^{6'} und R^{8'} in andere funktionelle Gruppen überführt.

Als geeignete übliche Methoden seien folgende Reaktionen beispielhaft angeführt:

- a) der Naturstoff der Formel (Ib) oder geeignete Derivate, die durch die in Verfahren [A] beschriebene Methode dargestellt werden, werden einfach oder mehrfach mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

5



in welcher

10

R dem Bedeutungsumfang von einem der oben aufgeführten Substituenten R^1 bis R^{10} entspricht, aber nicht für Wasserstoff steht,

und

15

D eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, $-SO_2-CH_3$ oder $-SO_2-(C_6H_5)-p-CH_3$ bedeutet,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Hilfsstoffen wie beispielsweise Basen, Säuren oder Katalysatoren, umgesetzt,

20

oder

25

- b) Verbindungen der Formel (Ib) oder geeignete Derivate werden beispielsweise mit Aminen, Stickstoffwasserstoffsäure und Azodicarbonsäurediethylester, Essigsäure, Essigsäureanhydrid, 3,4-Dihydro-2H-pyran, Thionylchlorid, Methansulfonsäurechlorid, 2-Pyrrolidinon-5-carbonsäure oder Hydroxylamin in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Hilfsstoffen wie Basen oder Katalysatoren, umgesetzt,

30

oder

c) mit Grignard-Reagenzien der allgemeinen Formel (VI)



5 in welcher

R die oben angegebenen Bedeutungen hat,

in inerten Lösemitteln umgesetzt,

10

oder

d) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

15



in welcher

Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod steht und

20

E für einen der oben aufgeführten Substituenten R^1 bis R^{10} mit der Bedeutung Fluor, Chlor, Brom, Iod oder für den Rest $-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ steht,

25

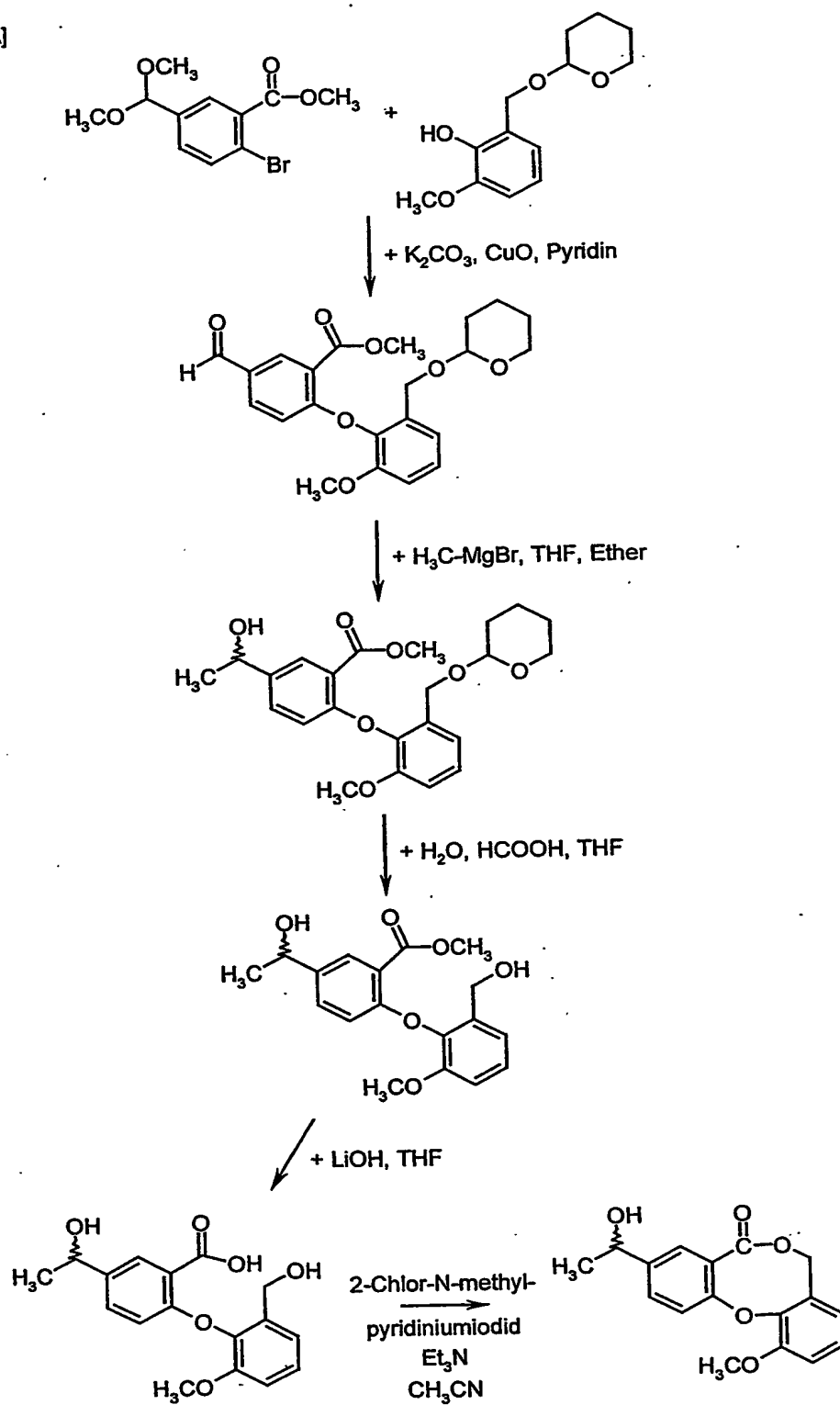
in inerten Lösemitteln halogeniert, und gegebenenfalls anschließend durch Eliminierung nach bekannter Methode Doppelbindungen einführt, gegebenenfalls eine Epoxidierung durchführt und gegebenenfalls eine Reduktion, Oxidation oder Hydrolyse nach üblicher Methode anschließt,

und somit die Substituenten R^1 bis R^{10} in die Verbindungen der allgemeinen Formel

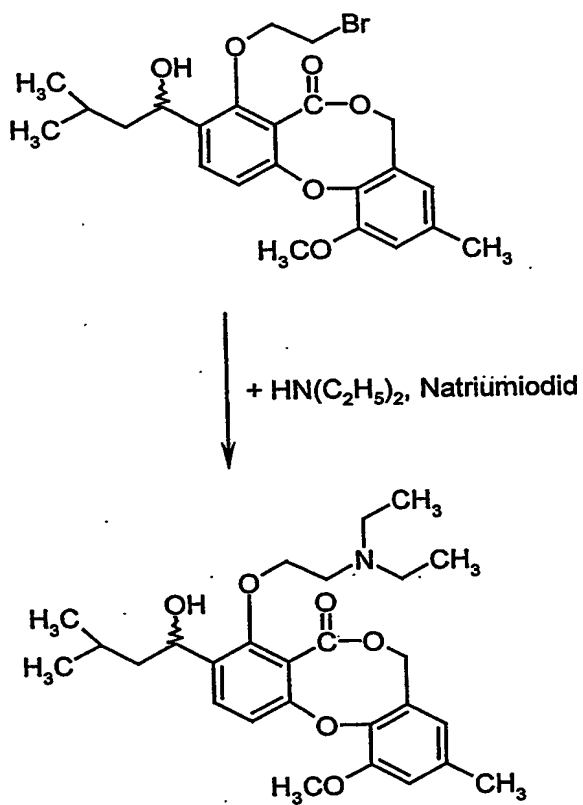
(Ib) und geeignete Derivate einführt, oder die Substituenten $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{6'}$ und $R^{8'}$ in andere funktionelle Gruppen überführt.

- 5 Je nach Art der verwendeten Ausgangsstoffe können die Syntheseveränderungen für die erfindungsgemäßen Verbindungen durch folgende Formelschemata wiedergegeben werden:

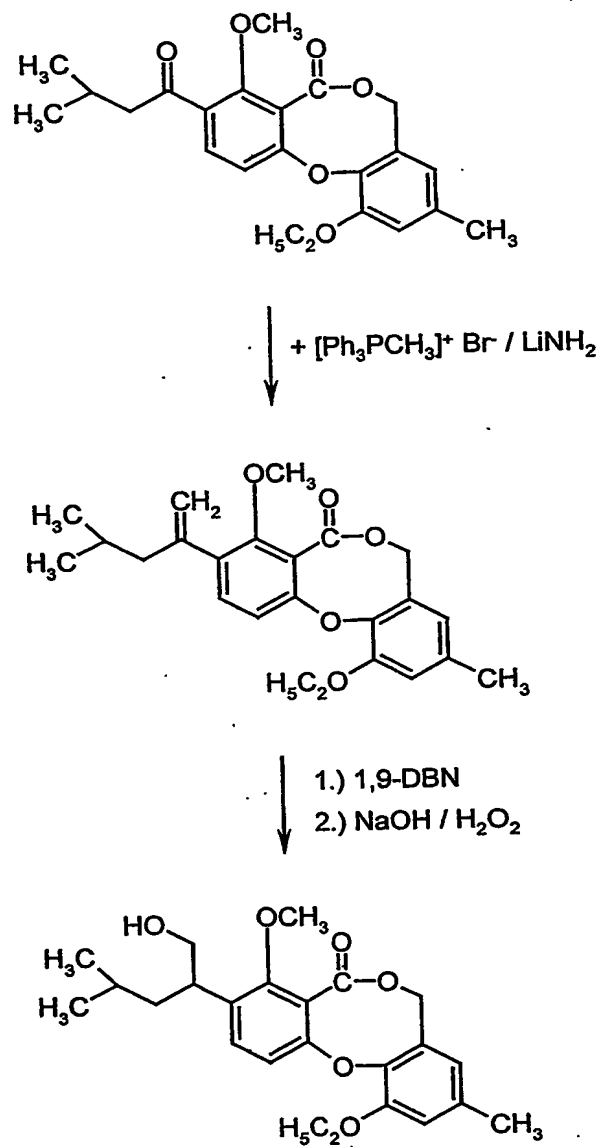
[A]



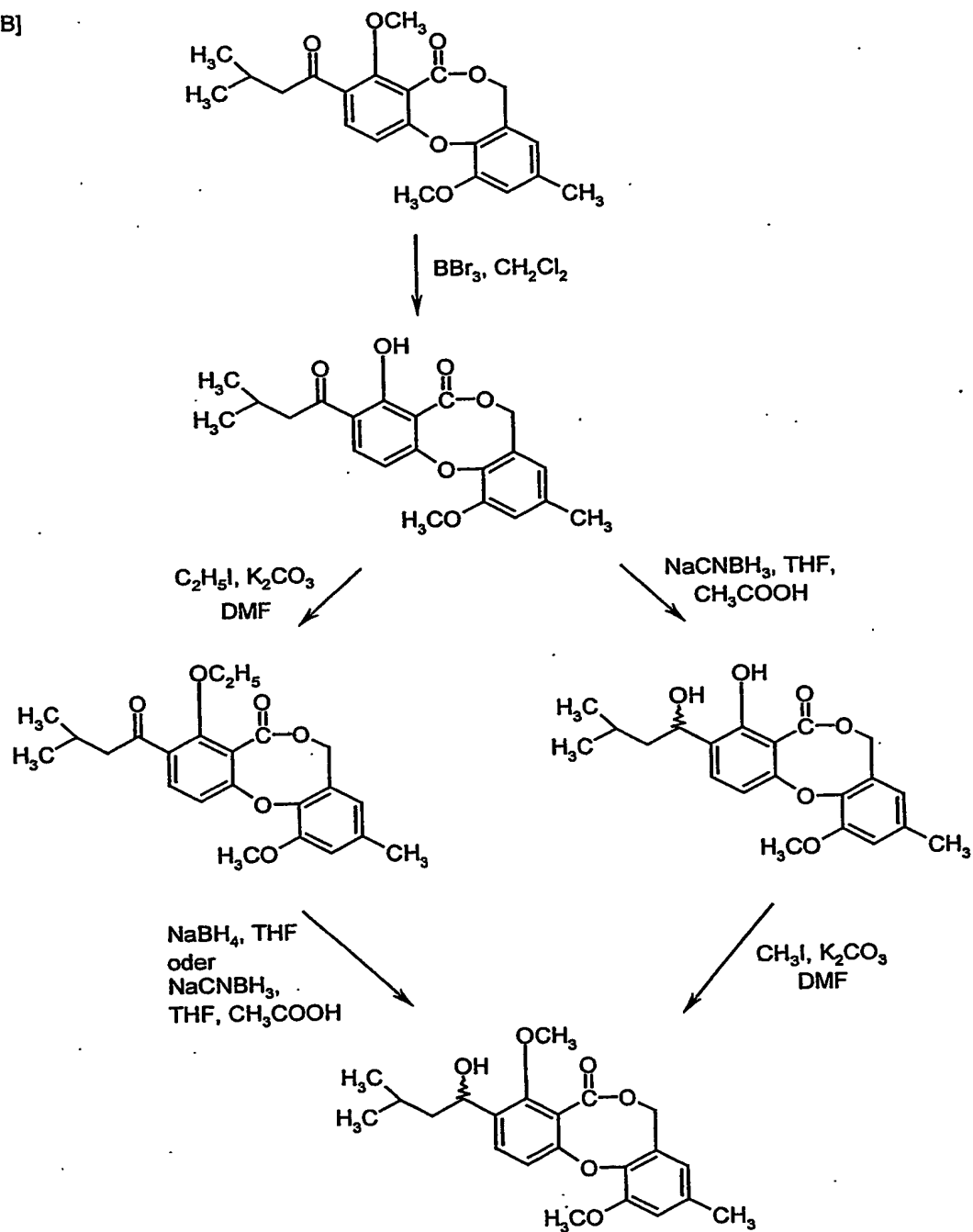
[B]



[B]



[B]



Verfahren [A] und [B]

Als Lösemittel für die Verfahren [A] und [B] können hier die üblichen organischen Lösemittel verwendet werden, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Carbonsäuren wie Essigsäure oder Propionsäure, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

Die Reaktionstemperaturen können bei allen Verfahren in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen -20°C und +200°C, vorzugsweise zwischen +20°C und +100°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der Verfahrensvarianten [A] und [B] ist das Verhältnis der an der Reaktion beteiligten Stoffe beliebig. Im allgemeinen arbeitet man jedoch mit molaren Mengen der Reaktanden. Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt vorzugsweise derart, dass man das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und den gegebenenfalls erst nach Eiskühlung kristallin erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösemittel umkristalliert. In einigen Fällen kann es erforderlich sein, die Verbindungen der Formel (I) durch Chromatographie zu reinigen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder organische Amine wie Triethylamin, Picolin oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid, Lithiumamid, Lithiumisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium.

Als Katalysatoren werden für einzelne Verfahrensvarianten beispielsweise Kupfersalze oder -oxide, bevorzugt Kupferoxid und Kupfer(II)acetat, oder Alkalimetalliodide wie Natriumiodid oder Kaliumiodid eingesetzt, die dem Reaktionsansatz in einer Menge von 0,5 bis 150 mol, bevorzugt von 5 bis 50 mol, zugesetzt werden.

Als aktivierende Reagenzien können beispielsweise Azodicarbonsäureester und Triphenylphosphin in molaren Verhältnissen oder im Überschuss zugesetzt werden.

Die in Verfahren [A] beschriebene Kondensation wird in einem der oben aufgeführten inerten Lösemittel unter Baseneinwirkung, bevorzugt in Pyridin mit Kaliumcarbonat durchgeführt, während für die Cyclisierung bevorzugt Acetonitril, Triethylamin und 2-Chlor-N-methylpyridiniumiodid eingesetzt werden.

Als Hilfsstoffe werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt, insbesondere wenn die Carboxylgruppe als Anhydrid aktiviert vorliegt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide, z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder 2-Chlor-N-methylpyridiniumjodid.

Die Einführung und Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt nach bekannten Methoden [Th. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1. Auflage, J. Wiley & Sons, New York, 1981]. Die Schutzgruppen können beispielsweise durch saure oder basische Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse abgespalten werden.

Die Alkylierung erfolgt in einem der oben aufgeführten inerten Lösemitteln, bevorzugt in Dimethylformamid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat.

5 Die Reduktion erfolgt im allgemeinen mit Metallhydriden oder Borhydriden, bevorzugt sind Natriumborhydrid und Natriumcyanoborhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern, bevorzugt in Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C bei Normaldruck.

10 Die Reduktion ist außerdem durch Hydrierung in inerten Lösemitteln wie Alkoholen, z.B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, wie Platin, Palladium, Palladium auf Aktivkohle oder Raney-Nickel, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis +100°C bei Normaldruck oder Überdruck möglich.

15 Die Reduktion von Carbonylgruppen zu Kohlenwasserstoffen verläuft im allgemeinen mit Reduktionsmitteln wie Zinkamalgam und Säuren wie Salzsäure oder mit Hydrazinhydrat und Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, in den oben aufgeführten Lösemitteln, bevorzugt in Ethern wie Tetrahydrofuran oder Diethylether.

20 Aldoxime und Ketoxime werden im allgemeinen mit den oben aufgeführten Metallhydriden, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid, oder mit Zink und Essigsäure, Borwasserstoffsäure, Natrium in Alkoholen oder durch die oben erwähnte katalytische Hydrierung zu den entsprechenden Aminen reduziert.

25 Die Reduktion von Alkoxy-carbonylgruppen in Alkoholgruppen erfolgt im allgemeinen mit Hydriden, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid, in inerten Lösemitteln wie Ethern oder Kohlenwasserstoffen oder deren Gemischen, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C bei Normaldruck.

30

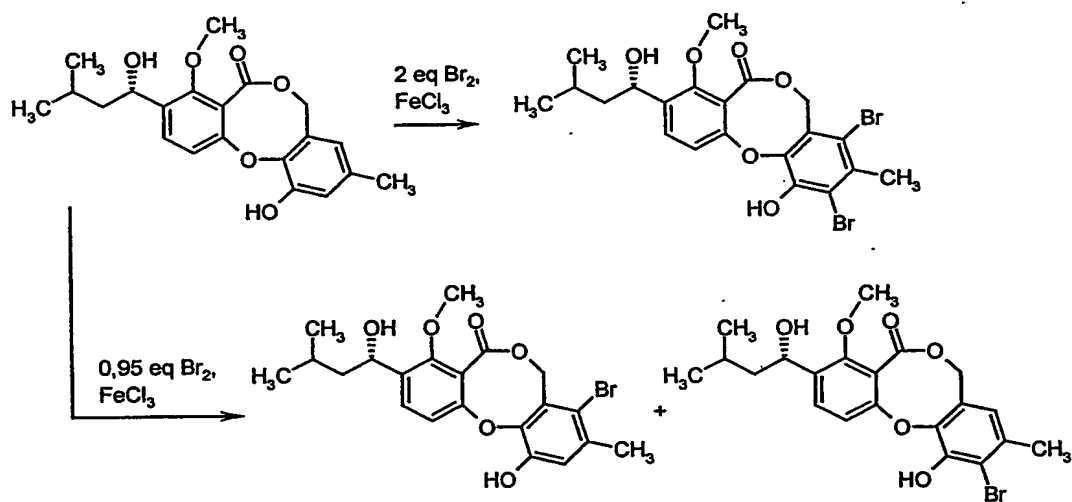
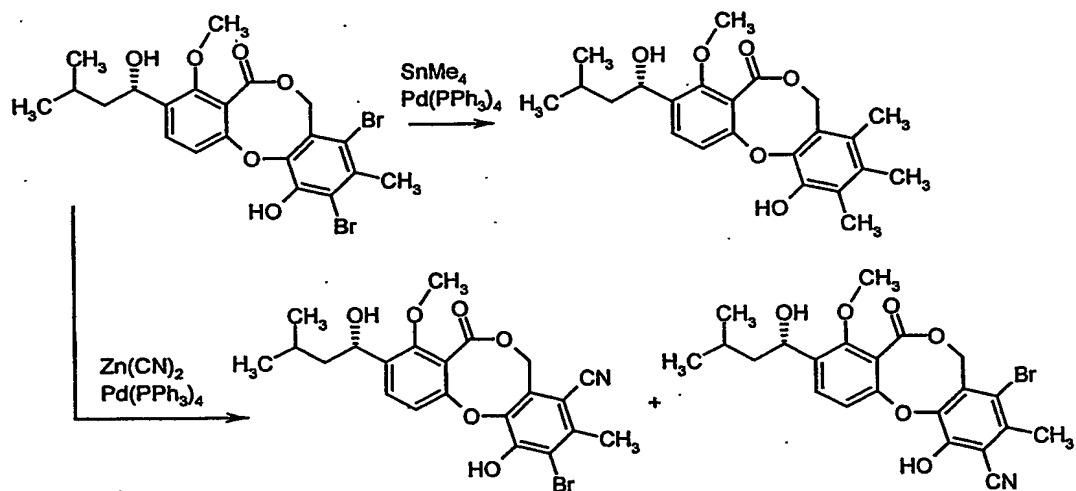
- Die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen erfolgt im allgemeinen mit Oxidationsmitteln wie Dichromat, Kaliumpermanganat, Brom, Mangandioxid, Dipyridinchrom(VI)oxid, Pyridindichromat, Dimethylpyrazol-CrO₃-Komplex, Silbercarbonat auf Zelit, Iodosobenzol, Bleitetraacetat-pyridin, Pyridiniumchlorochromat oder dem Jones-Reagenz, bevorzugt mit Pyridiniumchlorochromat in den oben erwähnten Lösemitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C bei Normaldruck.
- Die Wittig-Reaktionen verlaufen im allgemeinen durch Umsetzung mit Tetraalkyl- oder -arylsubstituierten Phosphoniumhalogeniden, bevorzugt mit Triphenylmethylphosphoniumbromid, in inerten Lösemitteln wie Ethern, bevorzugt in Tetrahydrofuran, in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Lithiumamid, in einem Temperaturbereich von -10°C bis +100°C, bevorzugt bei Raumtemperatur und Normaldruck.
- Die Substitutionsreaktionen verlaufen im allgemeinen in den oben erwähnten inerten Lösemitteln oder in Wasser, bevorzugt in Wasser, Ameisensäure, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid oder deren Gemischen, gegebenenfalls in Anwesenheit einer der oben aufgeführten Basen oder Katalysatoren in einem Temperaturbereich von -60°C bis +200°C, bevorzugt von 0°C bis +100°C bei Normaldruck.
- Die Halogenierung erfolgt in einem der oben aufgeführten inerten Lösemitteln, bevorzugt in Dimethylformamid, in einem Temperaturbereich von -10°C bis +150°C, bevorzugt von +25°C bis +80°C, bei Normaldruck.
- Die im einzelnen nicht aufgeführten Reaktionen zur Einführung der Substituenten R¹ bis R¹⁰ wie beispielsweise Acylierungen, nucleophile oder elektrophile Substitutionen, Radikalreaktionen, Eliminierungen und Umlagerungen erfolgen nach literaturbekannten Methoden [vgl. beispielsweise C. Ferr, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978; J. March, Advanced Organic Chemistry, Second edition, McGraw Hill].

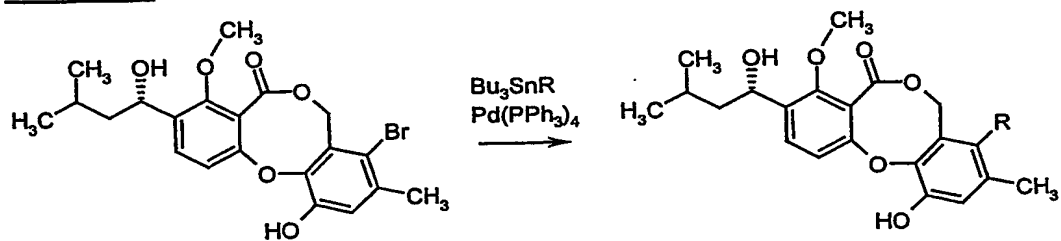
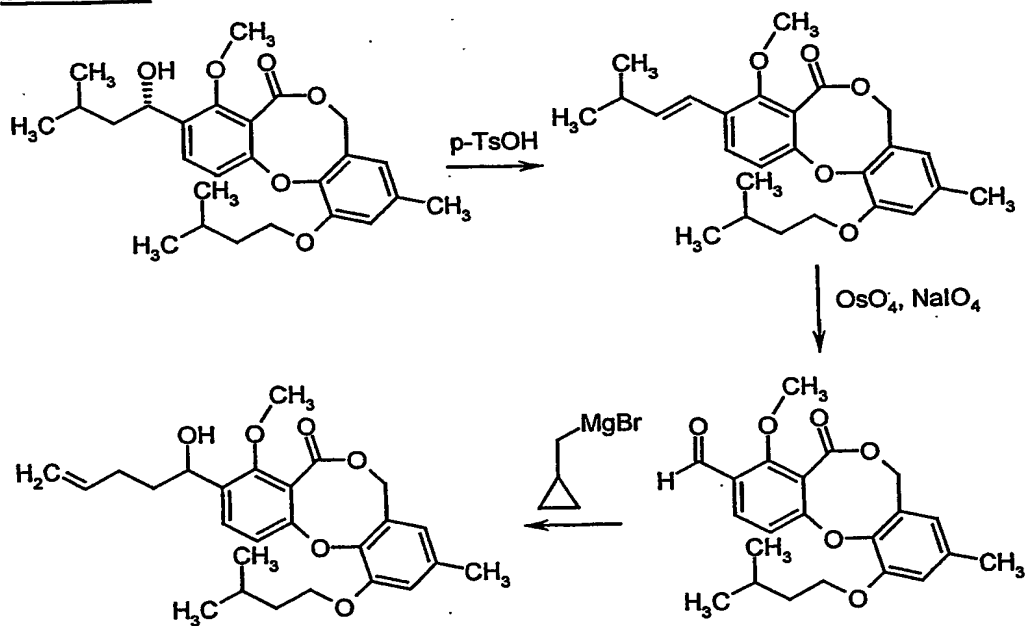
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (IIa), (III), (IIIa) und (IV) sind an sich bekannt oder können nach üblicher Methode hergestellt werden [vgl. z.B. Tietze und Eicher, Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981; W. Fuerer, H.W. Gschwend, *J. Org. Chem.* 44, 1133-1136 (1979); F.W. Vierhapper, E. Trengler, K. Kratzl, *Monatshefte für Chemie* 106, 1191-1201 (1975); J.A. Elix, V. Jayanthi, *Aus. J. Chem.* 40, 1841-1850 (1987)].

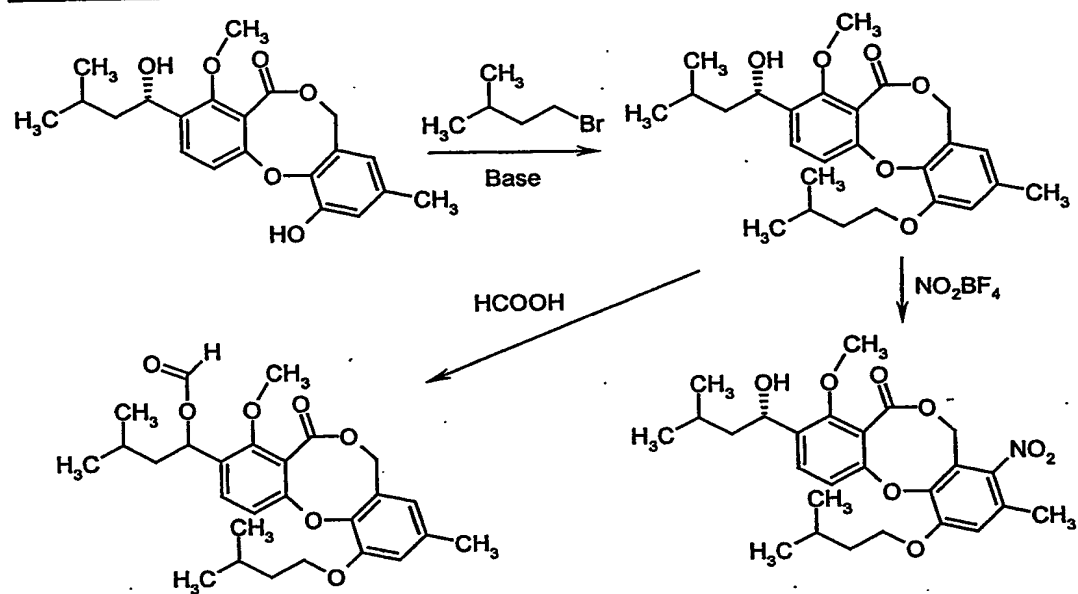
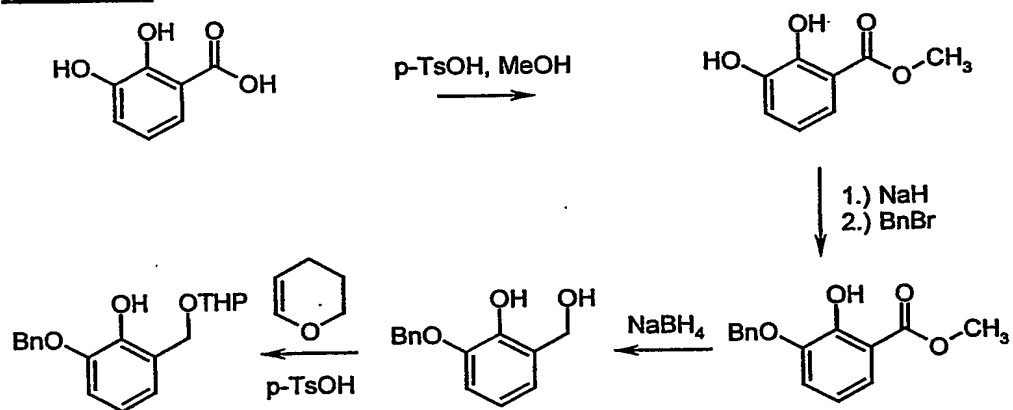
Die Verbindungen der Formel (Ib) können über den Stamm *Penicillium funiculosum* Thorn nach üblichen Methoden isoliert werden [vgl. Bodenwaschtechnik zur Isolierung von Boden- und Rhezosphärenpilzen, Methoden des mykologischen Laboratoriums, H. Kreisel, F. Schauer, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1987]. Eine Kultur dieses Stammes wurde bei der Deutschen Sammlung für Mikroorganismen in Braunschweig am 8. 3. 1989 unter der Nummer DSM 5249 hinterlegt.

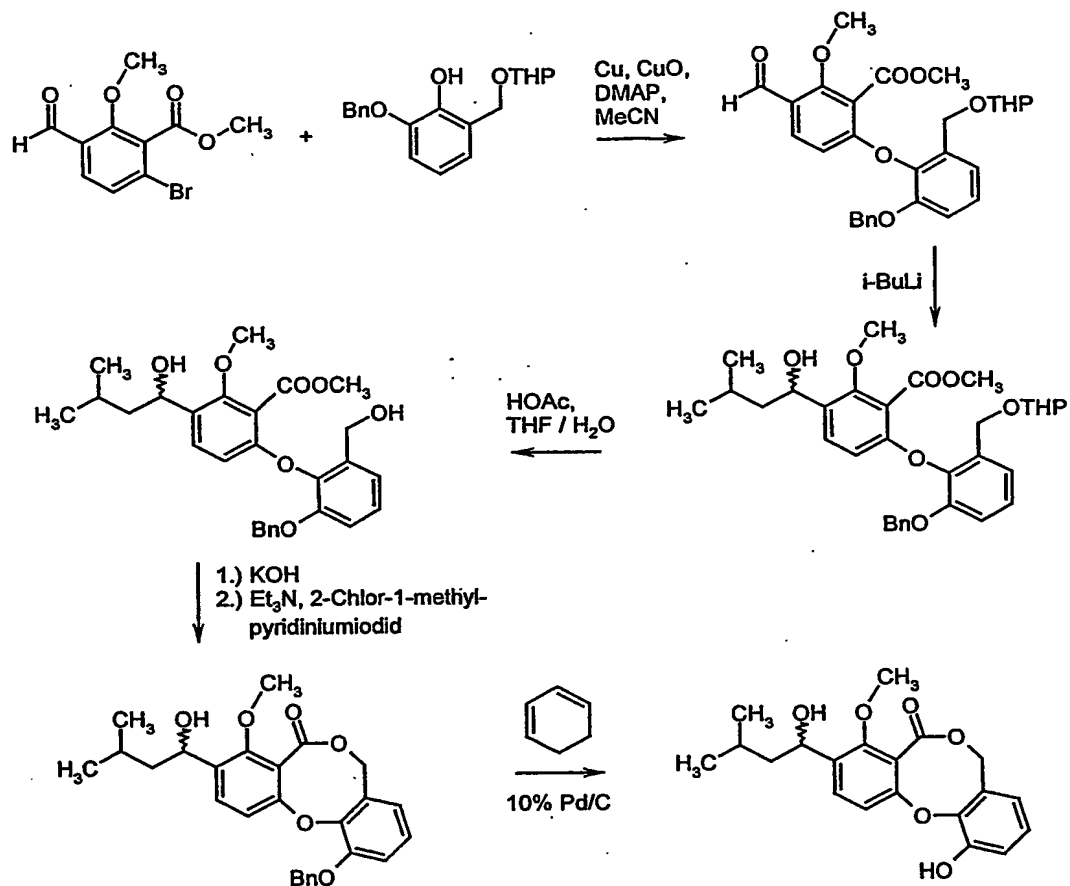
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VI) und (VII) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [z.B. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Second edition, McGraw Hill].

Weitere neue Synthesevariationen für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind beispielhaft in den folgenden Reaktionsschemata wiedergegeben:

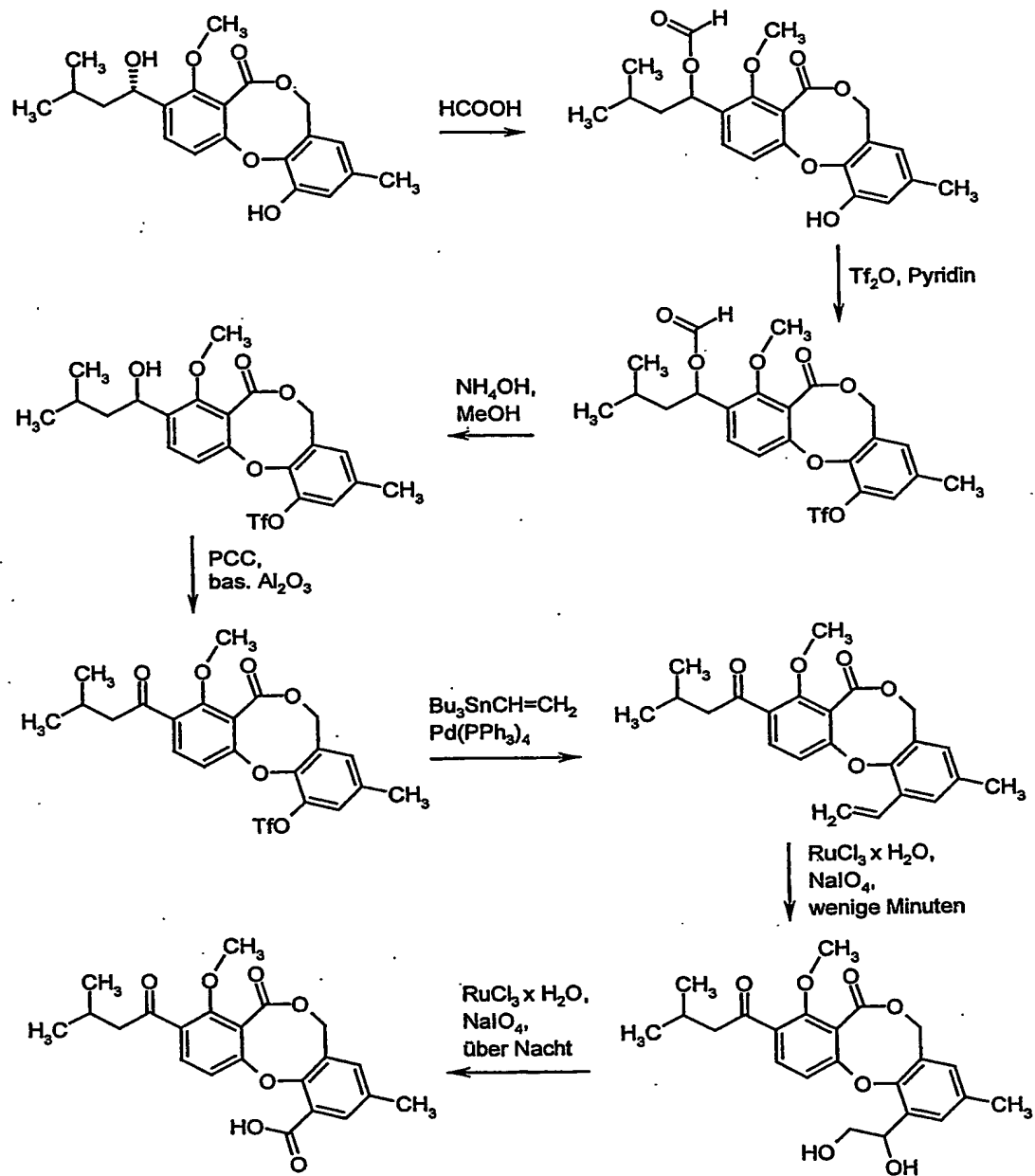
1. Ausgangsverbindungen:**Schema 1-1****Schema 1-2**

Schema 1-3**Schema 1-4**

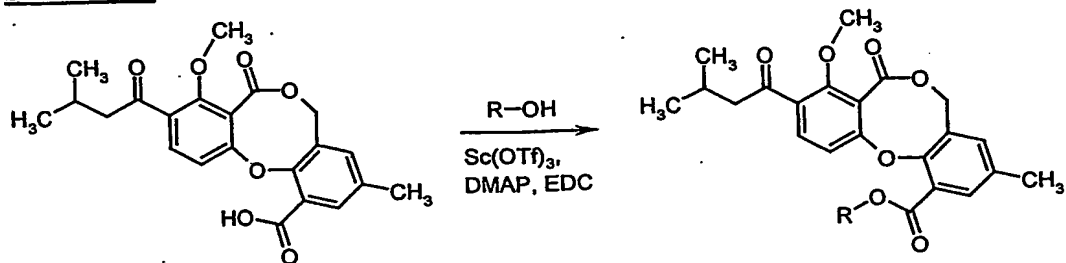
Schema 1-5**Schema 1-6**

Schema 1-7

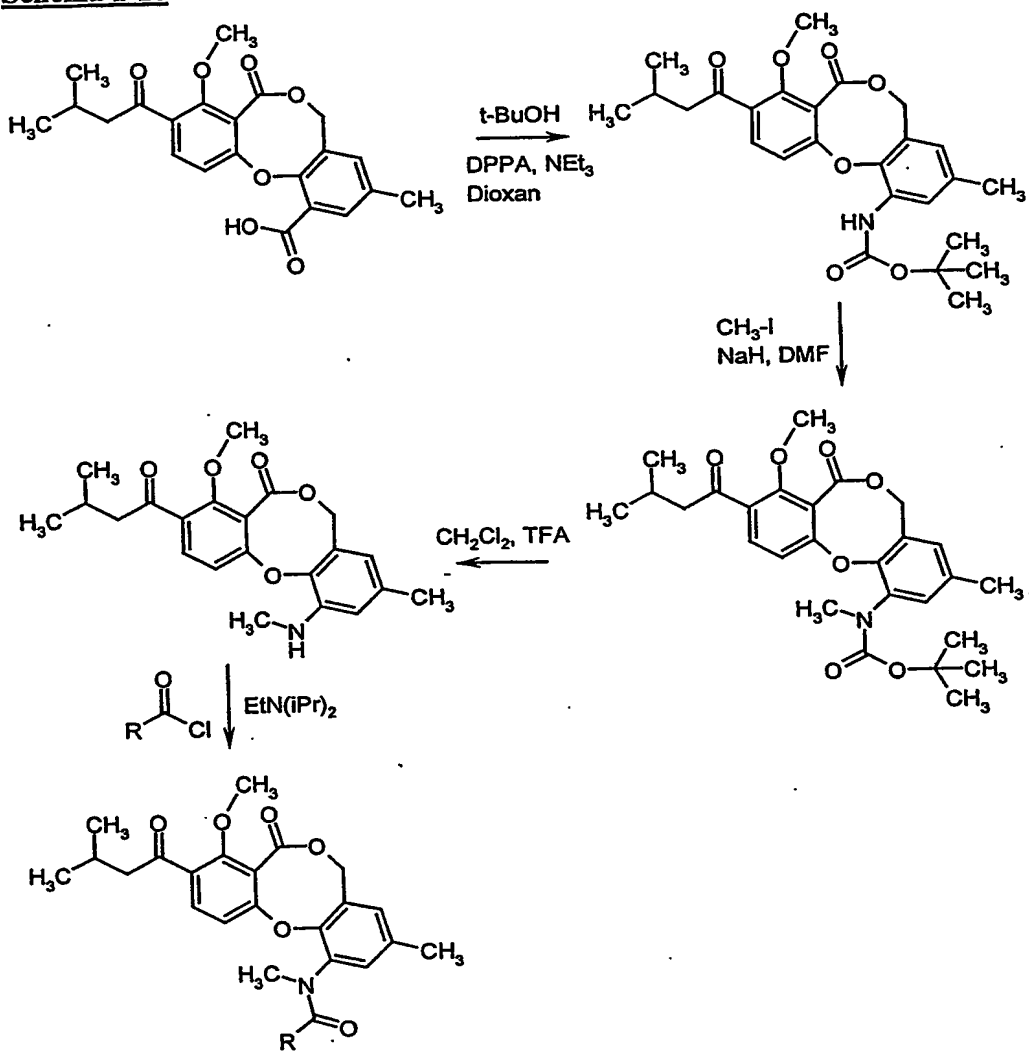
Schema 1-8

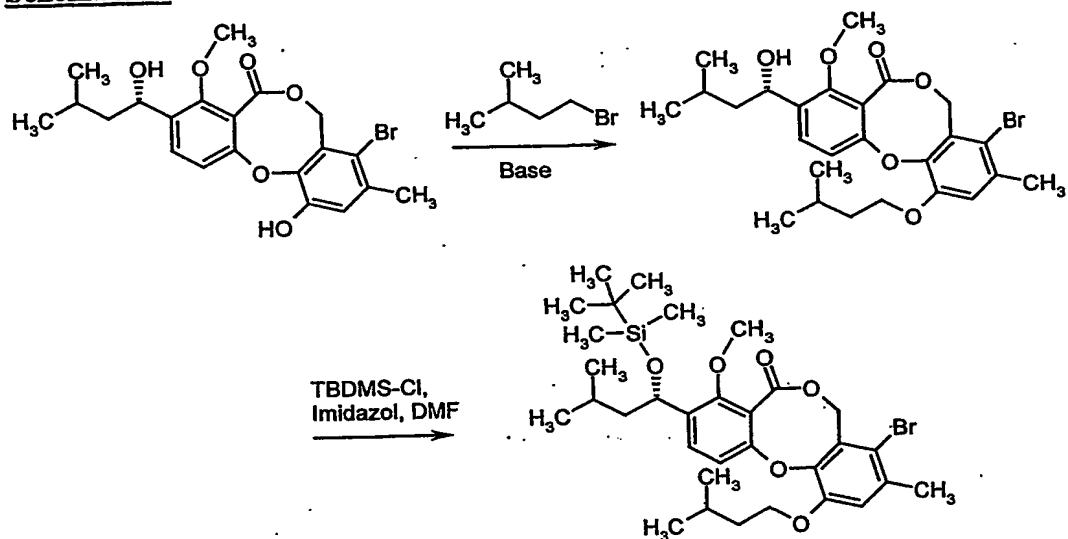
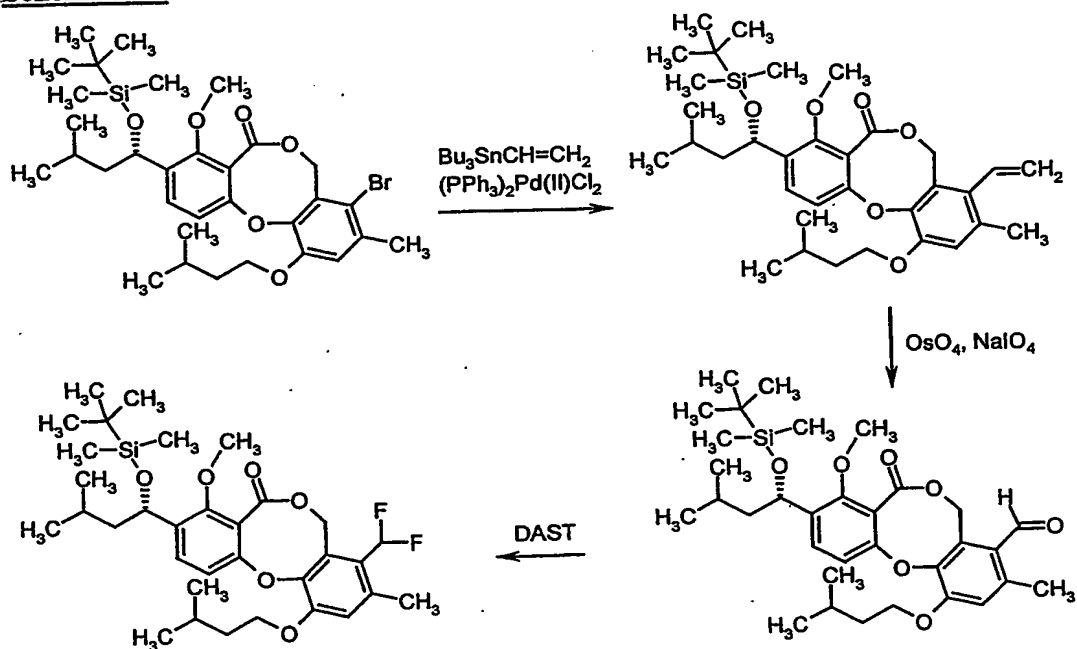


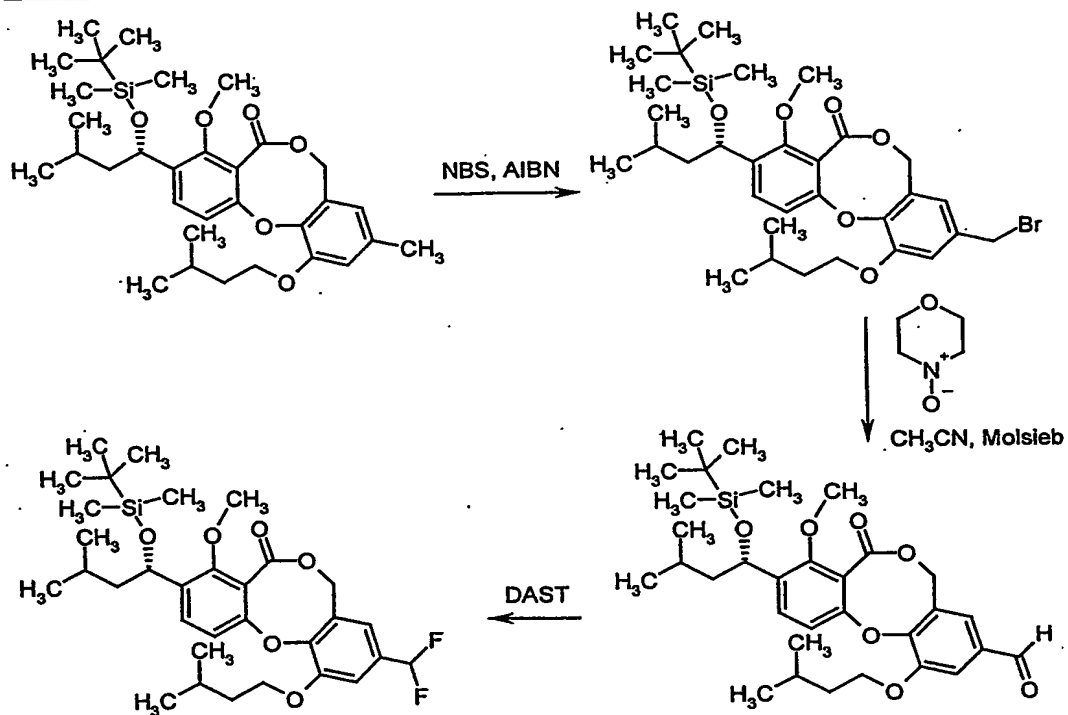
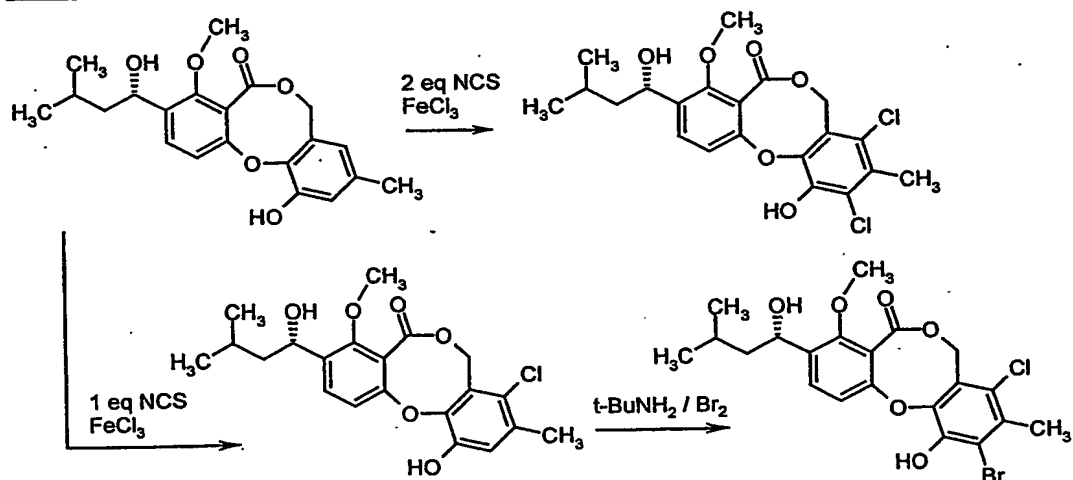
Schema 1-9

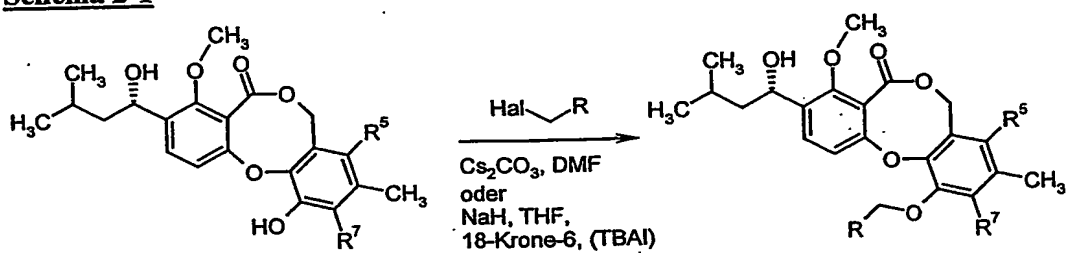
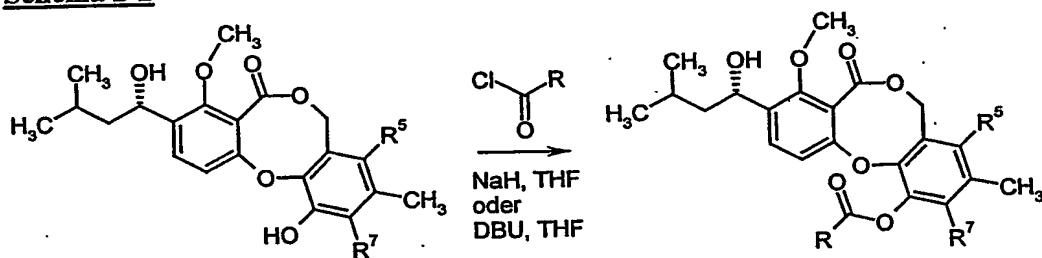
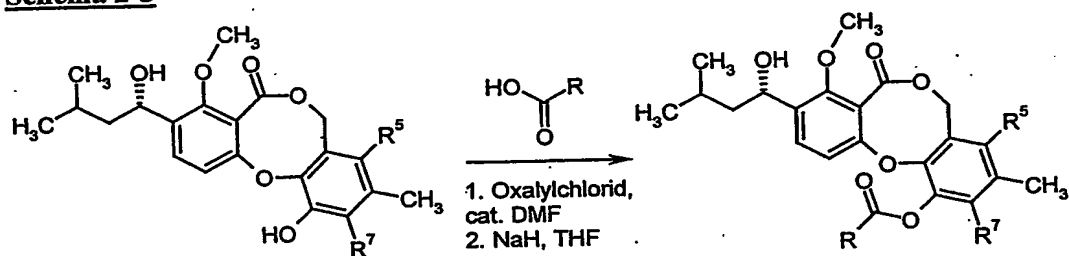


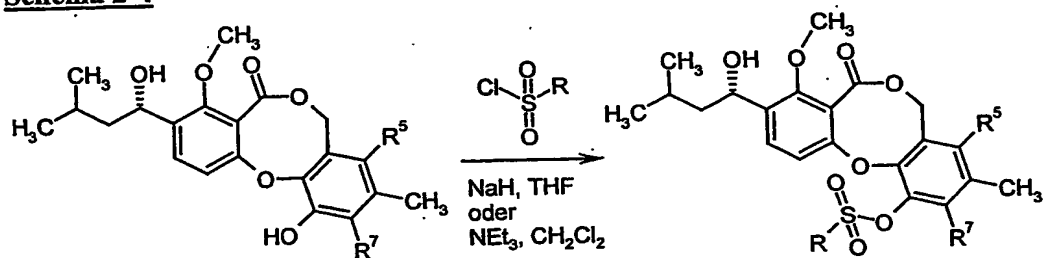
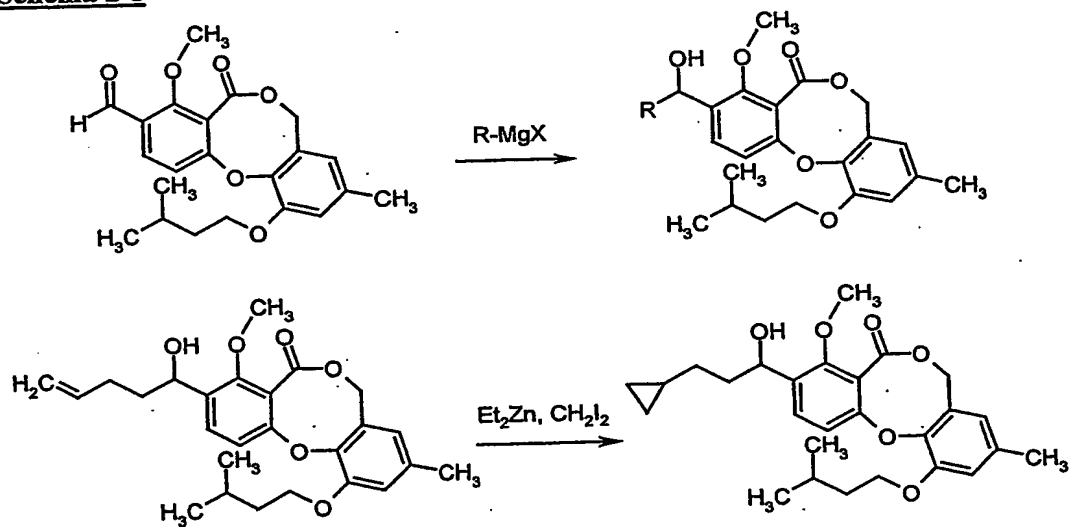
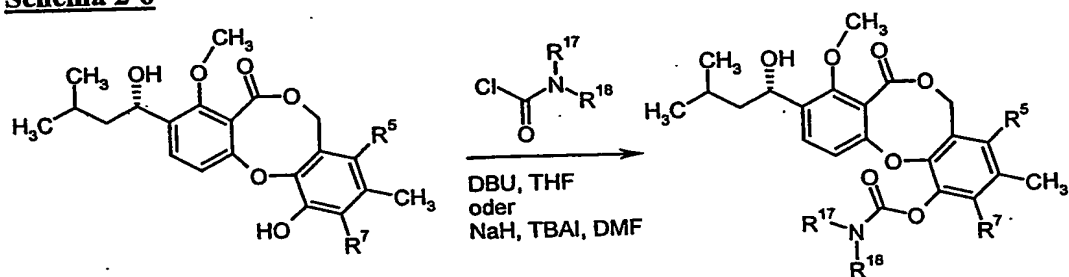
Schema 1-10

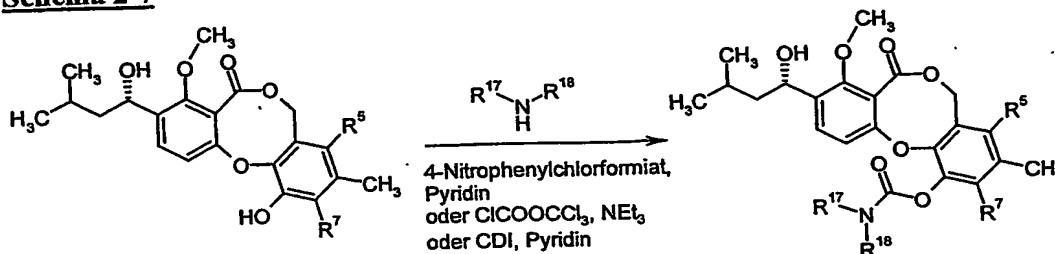
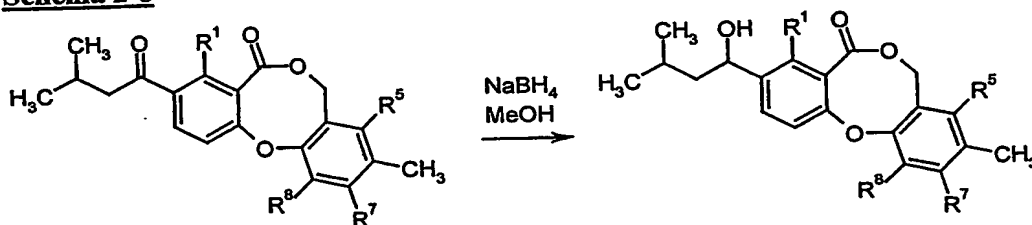


Schema 1-11**Schema 1-12**

Schema 1-13**Schema 1-14**

2. Herstellungsbeispiele:**Schema 2-1****Schema 2-2****Schema 2-3**

Schema 2-4**Schema 2-5****Schema 2-6**

Schema 2-7**Schema 2-8****[Abkürzungen:**

AIBN = α,α' -Azobis(isobutyronitril); Bn = Benzyl; Bu = Butyl; cat. = katalytisch;
 CDI = *N,N'*-Carbonyldiimidazol; DAST = Diethylaminoschwefeltrifluorid; DBU =
 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin; DMF =
N,N-Dimethylformamid; DPPA = Diphenylphosphorylazid; EDC = *N'*-(3-Dimethyl-
 aminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid; eq. = Äquivalent(e); Et = Ethyl; Hal
 = Halogen; HOAc = Essigsäure; Me = Methyl; NBS = *N*-Bromsuccinimid; NCS = *N*-
 Chlorsuccinimid; PCC = Pyridiniumchlorochromat; Ph = Phenyl; Pr = Propyl; TBAI
 = Tetrabutylammoniumiodid; TBDMS = tert.-Butyldimethylsilyl; TFA = Trifluor-
 essigsäure; Tf = Trifluormethansulfonyl; Tf_2O = Trifluormethansulfonsäureanhydrid;
 THF = Tetrahydrofuran; THP = Tetrahydropyranyl; p-TsOH = para-Toluolsulfon-
 säure].

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigen-
 schaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen verwendet
 werden. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen hochwirksame

Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels (Low Density Lipoprotein) im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels (High Density Lipoprotein).
5 Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können darüber hinaus auch zur Behandlung und Prävention von Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich weiterhin zur Behandlung
10 und Prävention von Schlaganfällen (Stroke) und der Alzheimer'schen Krankheit.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Präparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität,
15 gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

Die pharmakologische Wirkung kann mittels bekannter CETP-Inhibitions-Tests ermittelt werden.
20

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, blutdrucksenkende Mittel, Thyromimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-
25 Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-
30 Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

Bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidämie, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin.

Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Weiterhin bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Cholesterin-senkenden Statinen, HDL-erhöhenden Prinzipien, Gallensäure-Absorptionsblockern, Cholesterin-Absorptionsblockern, gefäßwirksamen Prinzipien oder ApoB-senkenden Prinzipien, um Dyslipidämien, kombinierte Hyperlipidämien, Hypercholesterolämien oder Hypertriglyceridämien zu behandeln.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

Statine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Cerivastatin. ApoB-senkende Mittel sind zum Beispiel MTP-Inhibitoren, gefäßwirksame Prinzipien können beispielsweise - aber nicht exklusiv - Adhäsionsinhibitoren, Chemokin-Rezeptor-Antagonisten, Zellproliferations-Inhibitoren oder dilatativ wirksame Substanzen sein.

Bevorzugt ist die Kombination von Statinen oder ApoB-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Die Wirkstoffe können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

5

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

10

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzügen versehene Tabletten oder Filmdabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.

15

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

20

25

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

30

Die erfindungsgemäßen neuen Wirkstoffe werden zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet. Insbesondere werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur

Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung der oben genannten Erkrankungen verwendet.

Arzneimittel werden in bekannter Weise durch Überführen der erfindungsgemäßen
5 Verbindungen in die üblichen Formulierungen, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, hergestellt. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natrium-
10 dodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0.5 bis 90-Gew.-% der Gesamt-
15 mischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von
20 Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die intravenöse, parenterale, perlinguale und insbesondere orale Applikation sind
25 bevorzugt.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

30 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körper-

gewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als
10 der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

15 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die Erfindung wird dadurch nicht auf die Beispiele beschränkt.

Abkürzungen:

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpropylenharnstoff
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie

R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Analytikmethoden

Methode 1:

5 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A = 5 ml HClO₄/l H₂O, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

10 **Methode 2:**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A = 5 ml HClO₄/l H₂O, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 9 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

15

Methode 3:

Instrument: Micromass TOF-MUX-Interface 4-fach-Parallel-Einspritzung, Waters 600; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 2.1 mm, 3.0 µm; Eluent A = Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B = Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: Raumtemperatur; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

Methode 4:

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C = Wasser, Eluent B = Wasser +

25

0.3 g/l 35%-ige HCl, Eluent A = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2% A → 2.5 min 95% A → 5 min 95% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5:

5 Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A = Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

10 **Methode 6:**

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A = Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

15

Methode 7:

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C = Wasser, Eluent B = Wasser + 0.6 g/l 35%-ige HCl, Eluent A = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10% A → 3 min 90% A → 6 min 90% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

Methode 8:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A = 5 ml HClO₄/l H₂O, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 15 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

25

Allgemeine Methode zur präparativen HPLC:

Säule: Kromasil C18, 250 mm x 20, 25, 30 oder 40 mm; Eluent A = Wasser + 1% Ameisensäure, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 90-95% A → 100% B; Fluss: 10-50 ml/min; Temp.: Raumtemperatur; UV-Detektion: 210-254 nm.

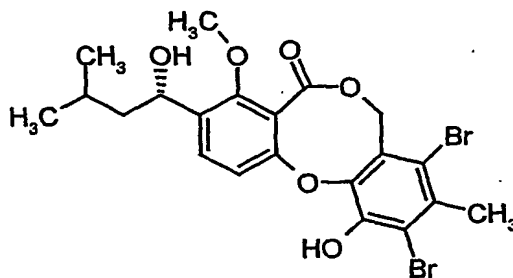
30

Teil A:Ausgangsverbindungen:

5

Beispiel A-I

8,10-Dibrom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10

1 g (2.69 mmol) Penicillide [T. Sassa et al., *Agr. Biol. Chem.* **37**, 1221 (1973), *Tetrahedron Lett.*, 2333 (1973), *Tetrahedron Lett.*, 3941 (1974); Verbindung (Ib) in EP-A-411 268] wird in 15 ml Ethanol gelöst. 436 mg (2.69 mmol) Eisentrichlorid werden in 5 ml Wasser gelöst und zur Reaktionslösung zugetropft. Anschließend werden 277 µl (5.37 mmol) Brom zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und einmal mit 10%-iger Kaliumiodid-Lösung, einmal mit Wasser, einmal mit 10%-iger Bisulfit-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es werden 1.33 g (93% d.Th.) Produkt erhalten.

15

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.43 (q, 2H), 6.52 (br. s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 548 (M+NH₄)⁺

25

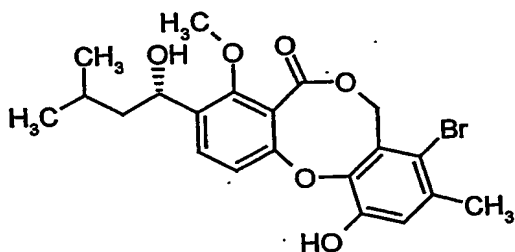
HPLC (Methode 1): R_t = 5.21 min.

Beispiel A-II und Beispiel A-III

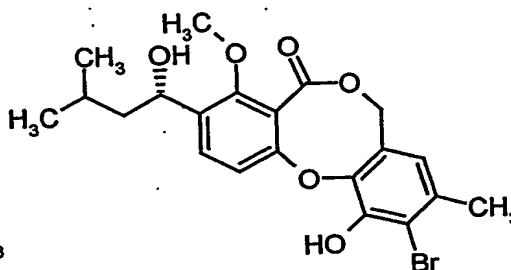
8-Brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-II)

und

5 10-Brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-III)



(Beispiel A-II)



(Beispiel A-III)

10 1 g (2.69 mmol) Penicillide werden bei 0°C in 15 ml Ethanol gelöst und mit 436 mg (2.69 mmol) Eisentrichlorid in 5 ml Wasser gelöst versetzt. Anschließend werden 131 µl (2.55 mmol) Brom in 2 ml Ethanol gelöst über 30 Minuten zugetropft und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan verdünnt, einmal mit 10%-iger Kaliumiodid-Lösung, einmal mit Wasser, einmal mit

15 10%-iger Bisulfit-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 431 mg (36% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-II sowie 52 mg (4% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-III erhalten.

Beispiel A-II:

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (quintett, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 468/470 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.87 min

Beispiel A-III:

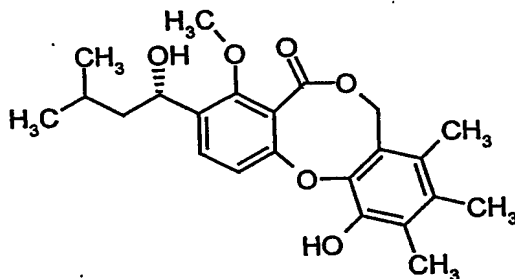
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.86 (m, 2H), 1.94 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.13 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

5 MS (DCI): m/z = 468/470 ($M+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.78 min.

Beispiel A-IV

10 8,10-Dimethyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



15 500 mg (0.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-I werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 3.92 ml (28.3 mmol) Tetramethylzinn sowie mit 251 mg (0.22 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und unter Bestrahlung mit Mikrowellen (200 Watt Leistung) in einem Mikrowellenofen (MLS Ethos 1600) 1 Stunde auf 120°C erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit 20 ml

20 Wasser versetzt und insgesamt viermal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden durch eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche (1:1) filtriert und das Solvens anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 10:90) chromatographisch gereinigt. Es werden 339 mg (90% d.Th.) Produkt erhalten.

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.85 (m, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 5.09 (quintett,

1H), 5.19-5.38 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): $m/z = 418$ ($M+NH_4$)⁺

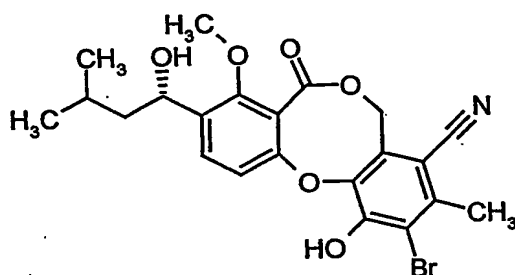
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min.

5 Beispiel A-V und Beispiel A-VI

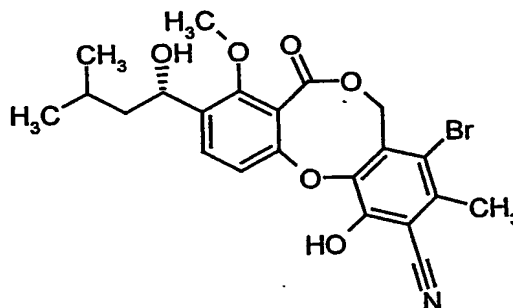
8-Cyano-10-brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-V)

und

10 8-Brom-10-cyano-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-VI)



(Beispiel A-V)



(Beispiel A-VI)

15 500 mg (0.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-I werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 554 mg (4.72 mmol) Zinkcyanid sowie mit 109 mg (0.09 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und unter Bestrahlung mit Mikrowellen (200 Watt Leistung) in einem Mikrowellenofen (MLS Ethos 1600) zweimal für je 1 Stunde mit 30 Minuten Unterbrechung auf 160°C erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur

20 abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit 20 ml Diethylether versetzt und je einmal mit je 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung sowie mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird durch eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche (1:1) filtriert und die Kartusche mit 10 ml Diethylether eluiert. Anschließend wird das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt

(Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 10:90). Es werden 104 mg (23% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-V sowie 56 mg (12% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-VI erhalten.

Beispiel A-V:

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.55-1.74 (m, 2H), 2.48 (br. s, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.48 (q, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.95 (br. s, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 493/495 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 4.82 min

10 Beispiel A-VI:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (t, 6H), 1.40-1.74 (m, 3H), 2.15 (br. s, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.15 (m, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.30 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

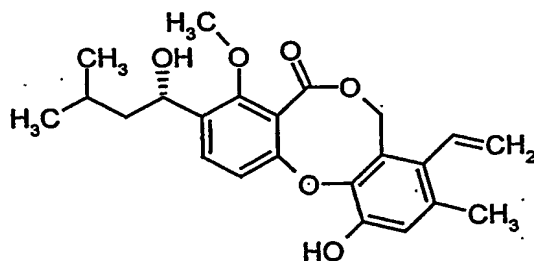
MS (DCI): m/z = 493/495 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

15 HPLC (Methode 1): R_t = 4.65 min.

Beispiel A-VII

11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-8-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

20



25 Unter Argon werden 417 mg (0.924 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-II in 16 ml Toluol gelöst und mit 36 mg (0.031 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 0.54 ml (1.85 mmol) Tributylvinylzinn versetzt. Das Reaktionsgefäß wird sofort verschlossen und das Gemisch über Nacht bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Der Rückstand

wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 40:60). Es werden 180 mg (49% d.Th.) Produkt erhalten.

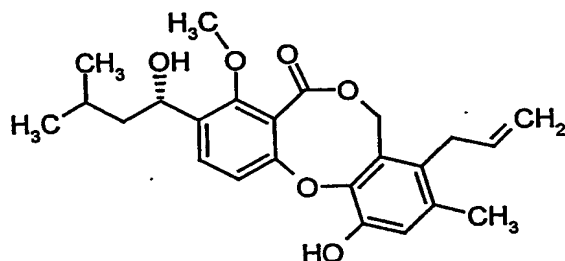
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.85 (m, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.30 (br. s, 2H), 5.52 (dd, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 421 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.76 min.

Beispiel A-VIII (SCCA-4332-2) BAY 676253

8-Allyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-VII aus 310 mg (0.687 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-II. Es werden 155 mg (55% d.Th.) Produkt erhalten.

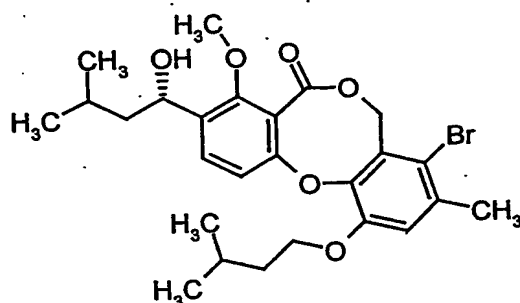
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.43-1.85 (m, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.22-3.24 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (dd, 1H), 5.00 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.17 (br. s, 2H), 5.77-5.92 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 435 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.81 min.

Beispiel A-IX

8-Brom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

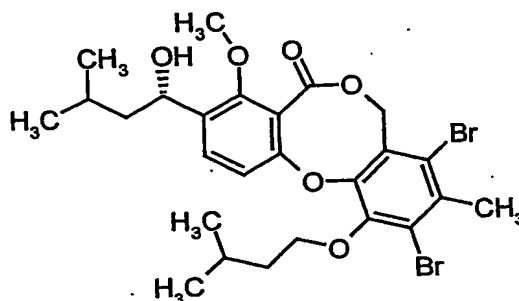


Unter Argon werden 0.94 g (2.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-II in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 87 mg (2.187 mmol) 60%-igem Natriumhydrid portionsweise versetzt. Nach 5 Minuten werden 77 mg (0.208 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid und 1.25 ml (10.42 mmol) 3-Methylbutylbromid zugegeben und über Nacht bei 60°C geführt. Nach kurzer Zeit entsteht ein Niederschlag. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1). Es werden 711 mg (65% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96-1.00 (m, 12H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.65-1.95 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 5.08 (quintett, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.
MS (DCI): m/z = 540 (M+NH₄)⁺.

Beispiel A-X

8,10-Dibrom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



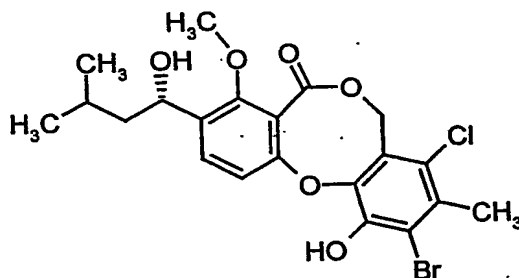
Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-IX aus 570 mg (1.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-I. Es werden 135 mg (21% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.94-1.00 (m, 12H), 1.42-1.95 (m, 7H), 2.59 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 5.09 (quintett, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 623 (M+Na)⁺.

Beispiel A-XI

10-Brom-8-chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



320 mg (0.47 ml, 4.42 mmol) tert.-Butylamin werden in 20 ml Toluol gelöst und diese Lösung auf -30°C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 5 Minuten wird eine Lösung von 1.41 g (0.46 ml, 8.85 mmol) Brom in 25 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Dann wird auf -78°C abgekühlt und eine Lösung der Verbindung aus Beispiel A-XLIII (1.5 g, 3.68 mmol) in 25 ml Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird unter kräftigem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt und 4-5 Stunden stehen gelassen. Der Ansatz wird mit 1 M Salzsäure und anschließend mit

Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch getrennt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 3:1) und anschließend über präparative HPLC weiter aufgereinigt. Man erhält 791 mg (88% Reinheit, 39% d.Th.) Produkt.

5 $R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.62 (d, 1H) ppm.

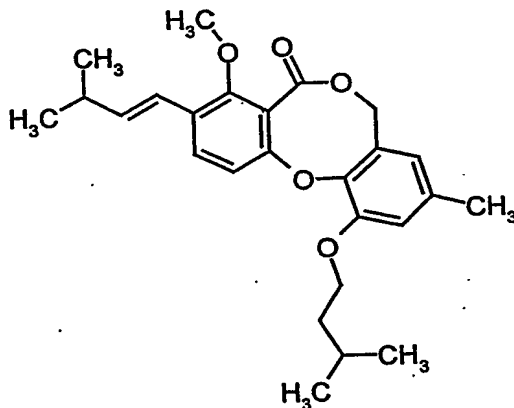
MS (DCI): $m/z = 503$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.97$ min.

Beispiel A-XII

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-[(1E)-3-methyl-1-butenyl]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

15



20

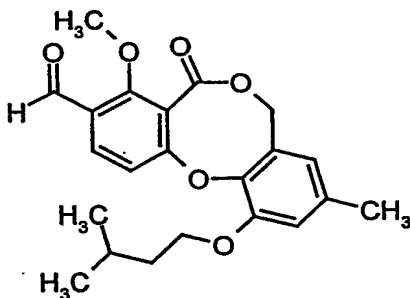
100 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXVIII werden in 1.5 ml Toluol vorgelegt, mit 20 mg Molekularsieb (4A) und einer katalytischer Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt, und 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit dem dreifachen Volumen an Diethylether versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über 7 g Kieselgel chromatographisch gereinigt

(Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:7). Es werden 62 mg (65% d.Th.) eines weißen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, 6H), 1.10 (d, 6H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (sextett, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.13-6.21 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.
HPLC (Methode 1): R_t = 5.88 min.

Beispiel A-XIII

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-carbaldehyd



1.11 g (2.62 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XII werden in 52 ml Dioxan vorgelegt und mit 3.3 ml Osmiumtetroxid (2.5 Gew.-%ige Lösung in tert.-Butanol) versetzt. Nach 5 Minuten wird eine Lösung aus 2.8 g (13.07 mmol) Natriumperodat in 26 ml Wasser zugegeben. Es bildet sich eine farblose Suspension. Nach 90 Minuten wird der Ansatz filtriert, der Filterkuchen mit Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der dunkle ölige Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 4:1). Es werden 671 mg (67% d.Th.) eines grünlich-grauen Feststoffes erhalten.

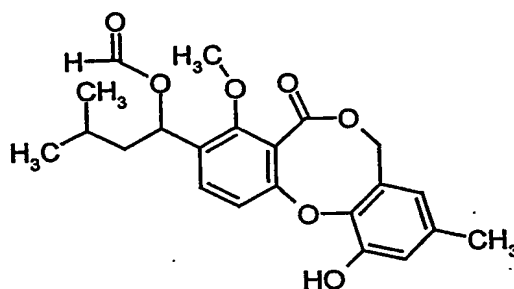
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, 6H), 1.78 (q, 2H), 1.91 (sep., 1H), 2.28 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 10.35 (s, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 402 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

5 HPLC (Methode 2): R_t = 5.23 min.

Beispiel A-XIV

1-(11-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-yl)-3-methylbutyl-formiat



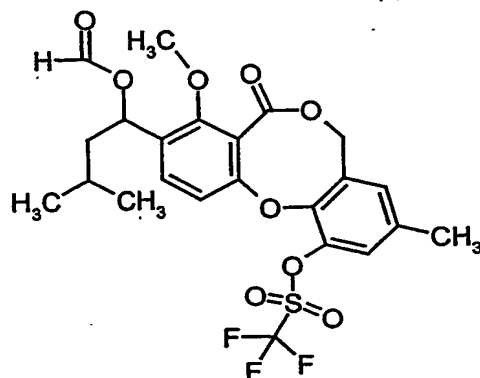
15 g (40.3 mmol) Penicillide werden in 80 ml Ameisensäure auf 40°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird nach einer Stunde abgekühlt und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1). Es werden 14.6 g (91% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.52-1.90 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.03 (q, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.07 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 423 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

Beispiel A-XV

9-[1-(Formyloxy)-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat



14 g (34.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XIV werden in 160 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 20 ml (245 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend werden 24 ml (140 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben. Es entsteht eine dunkle Lösung. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 18 g (97% d.Th.) Produkt erhalten.

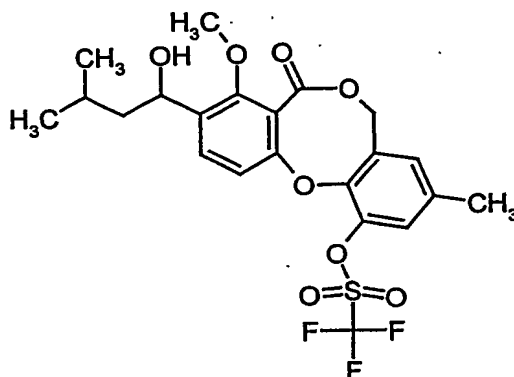
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (dd, 6H), 1.51-1.89 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.11 (q, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.06 (s, 1H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 5.27 min.

MS (ESIpos): m/z = 555 (M+Na)⁺

Beispiel A-XVI

9-[1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat



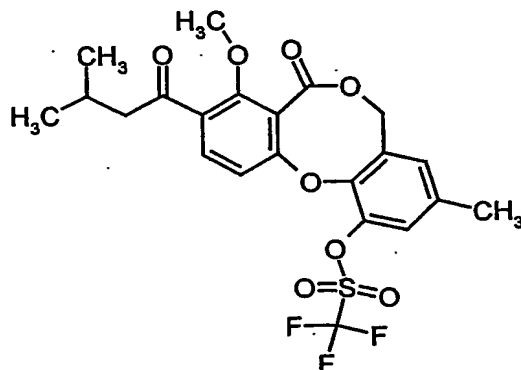
1.97 g (3.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XV werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 1.33 ml (8.5 mmol) 26%-iger Ammoniaklösung versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.83 g (98% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.65-1.86 (m, 2H), 1.93 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08-5.10 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 527 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Beispiel A-XVII

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat



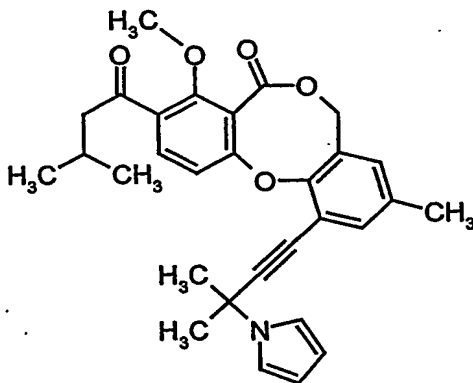
100 mg (198 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XVI werden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 40 mg (396 μ mol) basischem Aluminiumoxid und 85 mg (396 μ mol) Pyridiniumchlorochromat versetzt, und bei Raumtemperatur gerührt. Nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung schwarz. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und mit 50 ml Dichlormethan das Produkt eluiert. Es werden 92 mg (92% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 2.15-2.29 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.16 (br. s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.72 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel A-XVIII

4-Methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-11-[3-methyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)-1-butynyl]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 100 mg (200 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XVII in 5 ml eines Gemisches aus Dimethylformamid und Triethylamin (5:1) gelöst und mit 14 mg (20 μ mol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, 11.4 mg (60 μ mol) Kupfer(I)iodid und 222 mg (600 μ mol) Tetra-n-butylammoniumiodid bei Raumtemperatur versetzt. Nach 5 Minuten werden 91 μ l (800 μ mol) 1-(1,1-Dimethyl-2-propinyl)-1H-pyrrol zugegeben und über Nacht bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Hochvakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Phosphatpuffer (pH 7) versetzt und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die

organische Phase wird über eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert und mit Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine 10 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 55:45). Es werden 89 mg (91% d.Th.) Produkt erhalten.

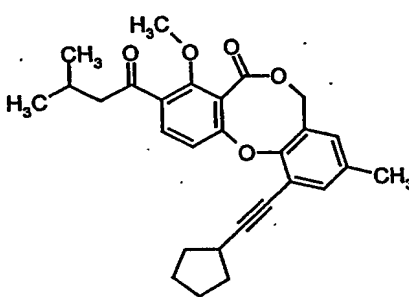
5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.90 (s, 6H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.11 (br. s, 2H), 6.17-6.19 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.7 (d, 1H) ppm.

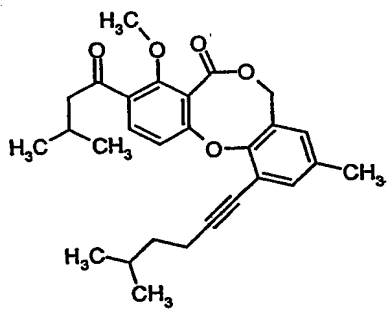
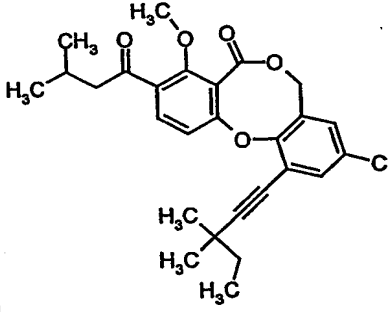
MS (ESIpos): m/z = 486 ($\text{M}+\text{H}^+$)

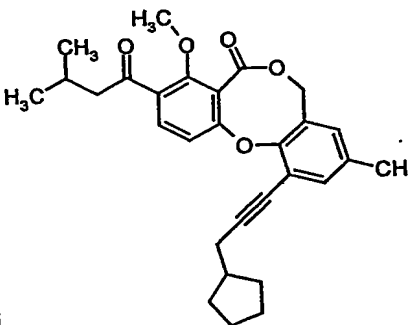
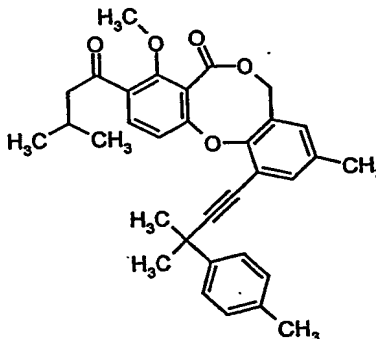
HPLC (Methode 1): R_t = 5.47 min.

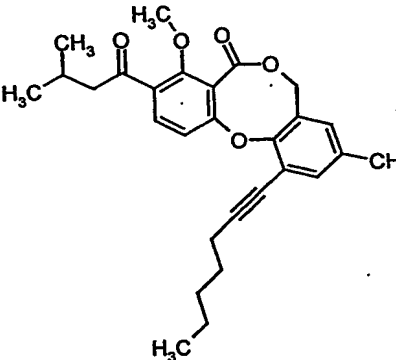
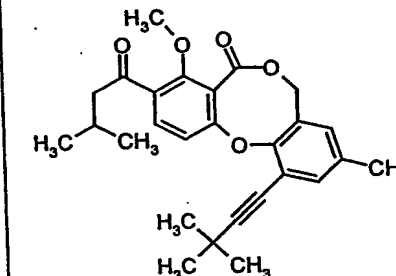
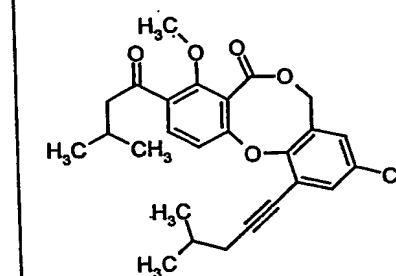
10

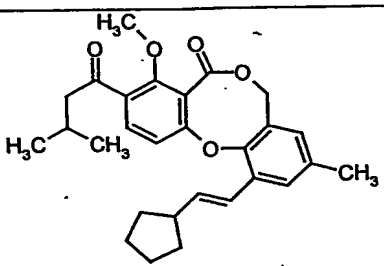
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XIX		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.22 (quintett, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 2.90 (quintett, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 447 ($\text{M}+\text{H}^+$) HPLC (Methode 1): R_t = 5.77 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XX		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.94 (t, 12H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.79 (quintett, 1H), 2.22 (quintett, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.68 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 449 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.93 min.
XXI		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.43-1.58 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 449 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.93 min.

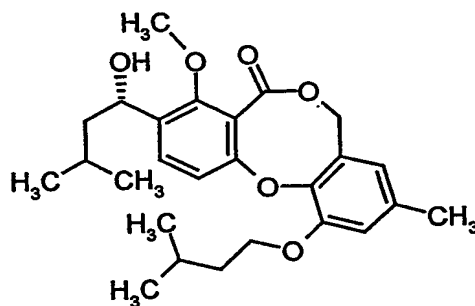
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XXII		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 5H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.19 (sep., 1H), 2.25 (s, 3H), 2.49 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.68 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 478 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.03 min.
XXIII		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.69 (s, 6H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.11 (br. s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 528 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.07 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XXIV		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89 (t, 3H), 0.96 (d, 6H), 1.32-1.50 (m, 4H), 1.64 (quintett, 2H), 2.19 (quintett, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.68 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 449 (M+H) ⁺
XXV		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 6H), 1.36 (s, 9H), 2.22 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.10 (br. s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 435 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.91 min.
XXVI		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 6H), 1.06 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.88 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.10 (br. s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 435 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.91 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XXVII		Isomerengemisch; MS (ESIpos): $m/z = 449 (M+H)^+$ HPLC (Methode 1): $R_t = 6.13$, 6.21 und 6.29 min.

Beispiel A-XXVIII

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 54 g (145 mmol) Penicillide in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C portionsweise mit 6.09 g (152 mmol) 60%-igem Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten wird die Reaktionslösung mit 5.35 g (14.5 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid und 34.7 ml (290 mmol) 3-Methylbutylbromid versetzt und auf 60°C über Nacht erwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Pentan verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es werden 50 g (76% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95\text{-}1.01$ (m, 12H), $1.44\text{-}1.52$ (m, 1H), $1.64\text{-}1.80$

(m, 4H), 1.90 (quintett, 1H), 1.97 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

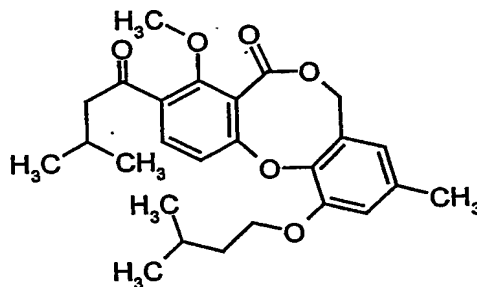
MS (DCI): $m/z = 460$ ($M+NH_4$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.33$ min.

5

Beispiel A-XXIX

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



10

100 mg (226 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXVIII werden unter Argon in 0.5 ml Dichlormethan gelöst. Es werden 73 mg (339 μ mol) Pyridiniumchlorochromat und etwas Kieselgel zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:15). Es werden 74 mg (74% d.Th.) Produkt erhalten.

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (dd, 12H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (quintett, 1H), 2.21 (quintett, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.10 (br. s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.67 (d, 1H) ppm.

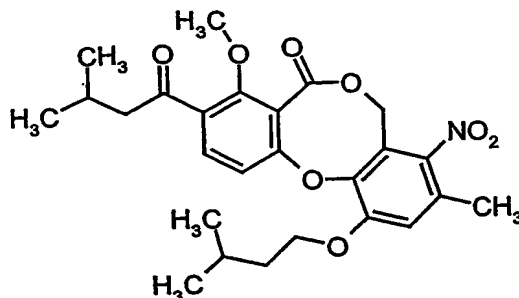
20

MS (ESIpos): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.51$ min.

Beispiel A-XXX

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-8-nitro-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5 Unter Argon werden 1.8 g (4.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXIX in 50 ml Dichlormethan gelöst und bei -78°C mit 597 mg (4.5 mmol) Nitroniumtetrafluoroborat versetzt. Es wird auf 0°C erwärmt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben und zweimal mit Dichlormethan extrahiert.

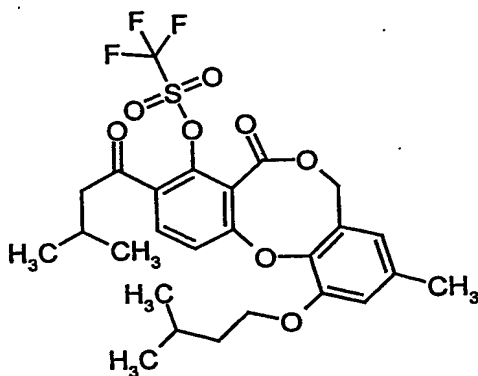
10 Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 1.39 g (70% d.Th.) Produkt erhalten.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (dd, 12H), 1.80 (q, 2H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.14 (br. s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.71 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 486 (M+H)⁺

Beispiel A-XXXI

20 11-(Isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-4-yl trifluormethansulfonat



Unter Argon werden 500 mg (1.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXVII in Dichlormethan gelöst und mit 29 mg (234 μ mol) 4-Dimethylaminopyridin und 306 μ l (1.76 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Bei 0°C werden über 10 Minuten 218 μ l (1.29 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und dann dreimal mit 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird noch zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 620 mg (95% d.Th.) Produkt erhalten.

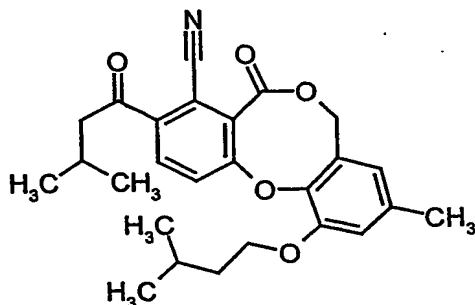
$R_f = 0.57$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (dd, 12H), 1.77 (q, 2H), 1.91 (sep., 1H), 2.22 (sep., 1H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 4.10 (t, 2H), 5.15 (br. s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.78 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 559$ ($M+H$) $^+$

Beispiel A-XXXII

11-(Isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-4-carbonitril



Unter Argon werden in einem ausgeheizten und evakuierten Kolben 100 mg (179 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXI, 32 mg (269 μmol) Zinkcyanid und 8 mg (7 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 2 ml Dimethylformamid zusammengegeben. Es wird nochmals evakuiert und mit Argon belüftet und dann auf 100°C über Nacht erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 1 ml Wasser und 5 ml Ethylacetat versetzt, über eine Extrelutkartusche filtriert und mit ca. 40 ml Ethylacetat eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 28 mg (36% d.Th.) Produkt erhalten.

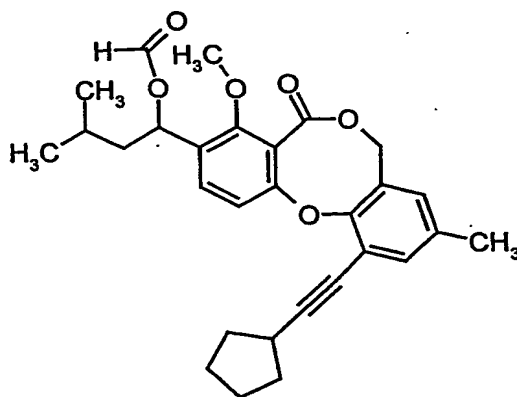
$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, 12H), 1.71-1.95 (m, 3H), 2.22-2.40 (m, 4H), 2.89 (d, 2H), 4.10 (t, 2H), 5.08 (br. s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.96 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 436$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Beispiel A-XXXIII

1-[11-(Cyclopentylethynyl)-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-3-yl]-3-methylbutyl-formiat



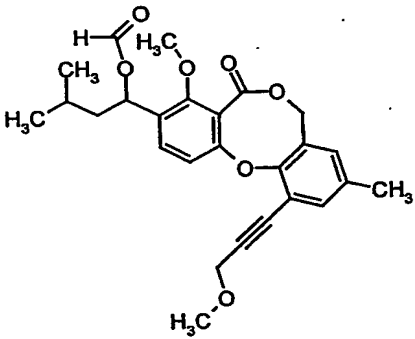
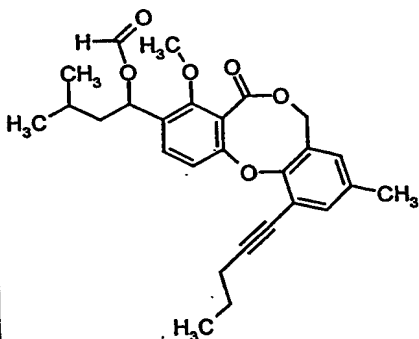
Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-XVIII aus 100 mg (188 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XV. Es werden 89 mg (100% d.Th.) Produkt erhalten.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.54-1.88 (m, 9H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.89 (quintett, 1H), 4.03 (s, 3H), 5.05 (q, 2H), 6.28 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm.

LC-MS (Methode 7): R_t = 4.05 min.

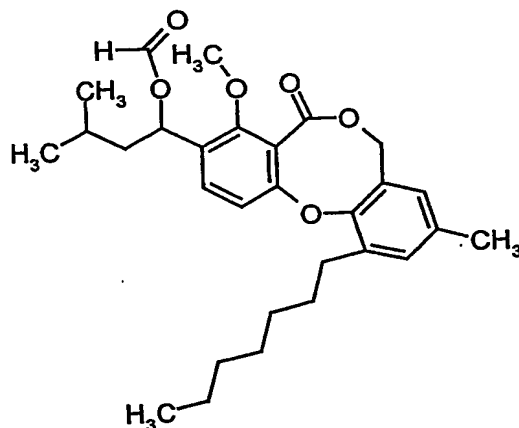
MS (ESIpos): m/z = 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 10 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
XXXIV		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.38 (s, 3H), 5.06 (q, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm. LC-MS (Methode 7): R _t = 3.46 min. MS (ESIpos): m/z = 425 (M+H) ⁺
XXXV		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.64 (q, 2H), 1.79-1.88 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.05 (q, 2H), 6.28 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm. LC-MS (Methode 7): R _t = 3.88 min. MS (ESIpos): m/z = 423 (M+H) ⁺

Beispiel A-XXXVI

1-(11-Heptyl-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-yl)-3-methylbutyl-formiat



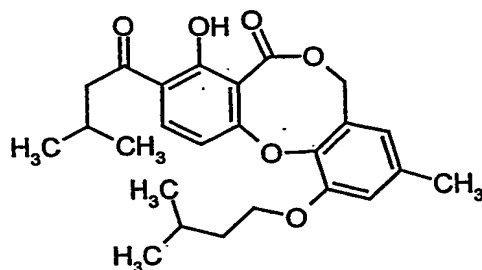
Unter Argon werden 1.5 ml (751 μmol) einer 0.5 M Lösung von 9-Borabicyclo-
 [3.3.1]nonan in Tetrahydrofuran vorgelegt und bei 0°C (trübe Lösung) 106 μl (751
 μmol) 1-Hepten zugegeben. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur werden 2 ml
 5 Dioxan, 5.4 mg (4.7 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 60 mg (282
 μmol) Kaliumphosphat und 100 mg (188 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XV
 zugegeben und über Nacht auf 85°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das
 Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die
 organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der
 10 Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclo-
 hexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 2:1). Es werden 63 mg (69% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, 3H), 0.96 (d, 6H), 1.23-1.90 (m, 13H), 2.25
 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 5.05 (q, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.86 (d,
 1H), 7.03 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm.

15 MS (ESIpos): m/z = 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel A-XXXVII

4-Hydroxy-11-(isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g]-
 [1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 10 g (22.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXIX in 250 ml Dichlormethan gelöst und bei -78°C mit 20.43 ml (20.43 mmol) einer 1 M Lösung von Bortribromid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach zwei Stunden bei -78°C wird die Reaktionslösung mit 30 ml Methanol versetzt, 30 Minuten bei -78°C nachgerührt und dann auf Raumtemperatur gebracht. Das Gemisch wird mit etwas Dichlormethan verdünnt und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, verrührt, der Feststoff abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 7.7 g (80% d.Th.) Produkt erhalten.

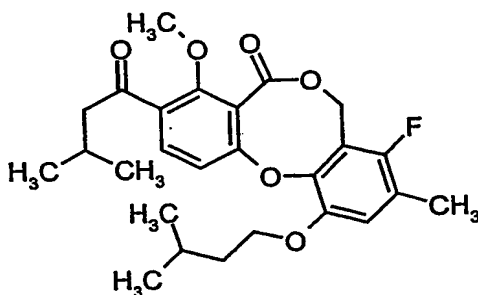
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (dd, 12H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.22-2.40 (m, 4H), 2.80 (d, 2H), 4.09 (t, 2H), 5.10 (br. s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 13.20 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.39 min.

Beispiel A-XXXVIII

4-Methoxy-8-fluor-11-(isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



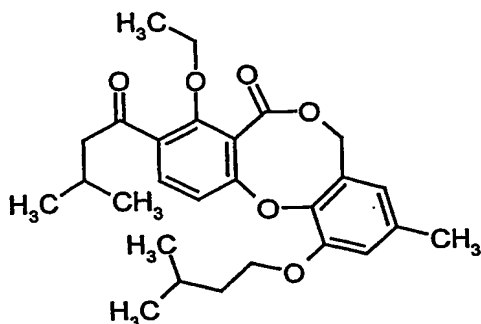
Unter Argon werden 252 mg (0.57 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXVII in 2 ml trockenem Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 811 mg (1.26 mmol) 1-Fluor-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis-tetrafluoroborat (50% auf Al_2O_3) versetzt. Es wird 2 Stunden bei 80°C nachgerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit je 10 ml Ethylacetat und Wasser. Nach Trennen der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan → Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 → Ethylacetat). Es werden 14 mg (5% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (dd, 12H), 1.73 (q, 2H), 1.88 (sep., 1H), 2.12-2.28 (m, 4H), 2.81 (d, 2H), 3.96 (t, 3H), 4.05 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.67 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel A-XXXIX

4-Ethoxy-11-(isopentyloxy)-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



5 Unter Argon werden 180 mg (422 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXVII in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 116 mg (844 μmol) Kaliumcarbonat und 270 μl (3.38 mmol) Iodethan versetzt, und 16 Stunden bei 40°C gerührt. Da die Reaktion noch nicht vollständig ist, werden 135 μl (1.69 mmol) Iodethan nachgegeben und die Temperatur auf 60°C erhöht. Nach 8 Stunden wird die Reaktionslösung abgekühlt und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit 1 N Salzsäure gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet.

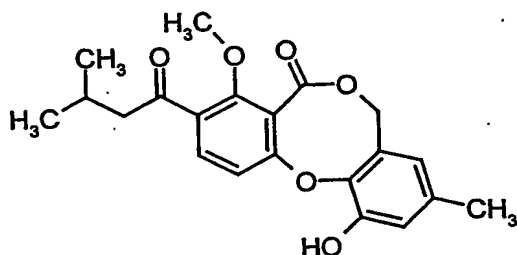
10 Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 132 mg (69% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 12H), 1.40 (t, 3H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.20 (heptett, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.13 (q, 2H), 5.09 (br. s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.65 (d, 1H) ppm.

15 MS (DCI): m/z = 455 ($\text{M}+\text{H}^+$)
HPLC(Methode 1): R_t = 5.84 min.

Beispiel A-XL

20 11-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-5-on



1.43 g (3.84 mmol) Penicillide werden in 38 ml Dichlormethan gelöst und mit 783 mg (7.68 mmol) basischem Aluminiumoxid und 1.65 g (7.68 mmol) Pyridinium-chlorochromat versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 390 mg (27% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.56$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

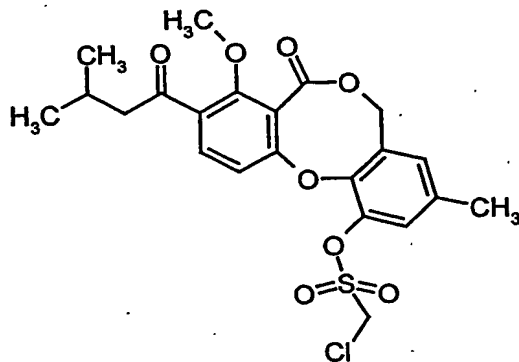
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, 6H), 2.21 (sep., 1H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.12 (br. s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 371$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.69$ min.

Beispiel A-XLI

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl-chlormethansulfonat



800 mg (2.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XL werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 602 µl (4.32 mmol) Triethylamin und eine Lösung von 386 mg (2.59 mmol) Chlormethansulfonylchlorid in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1 M Salzsäure und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 749 mg (72% d.Th.) Produkt erhalten.

10 $R_f = 0.43$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

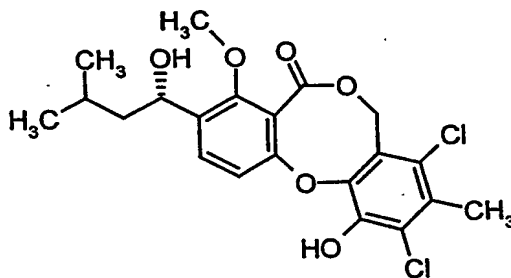
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, 6H), 2.22 (sep., 1H), 2.34 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 5.16 (br. s, 2H), 6.88 (br. s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (br. s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.71 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 483$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

15 HPLC (Methode 2): $R_t = 5.01$ min.

Beispiel A-XLII

8,10-Dichlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



20 1.5 g (4.03 mmol) Penicillide werden in 30 ml Ethanol/Wasser (1:1) vorgelegt, mit 1.18 g (8.86 mmol) N-Chlorsuccinimid und 1.83 g (7.81 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat versetzt, und übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur
25 Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im

Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1). Es werden 1.23 g (69% d.Th.) Produkt erhalten.

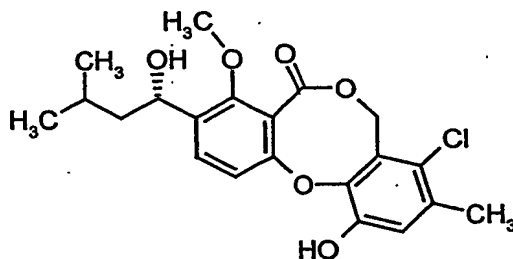
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.44-1.86 (m, 3H), 2.00 (br. s, 1H),
 5 2.44 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.41 (q, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.87 (d, 1H),
 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 464 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.07 min.

10 Beispiel A-XLIII

8-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



15 2.25 g (6.04 mmol) Penicillide werden in 45 ml Ethanol/Wasser (1:1) vorgelegt, mit
 847 mg (6.34 mmol) N-Chlorsuccinimid und 1.58 g (5.86 mmol) Eisen(III)chlorid-
 Hexahydrat versetzt und übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur
 Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und mit
 Wasser gewaschen. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natrium-
 20 chlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum
 eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt
 (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 3:1). Es werden 2.21 g (75% d.Th.)
 Produkt erhalten.

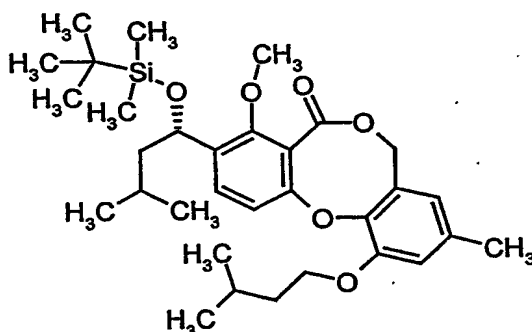
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.86 (m, 3H), 2.04 (br. s, 1H),
 25 2.29 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.35-5.48 (m, 2H), 6.05 (br. s, 1H), 6.84 (d,
 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 429$ ($M+Na$)⁺

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.86$ min.

Beispiel A-XLIV

- 5 3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



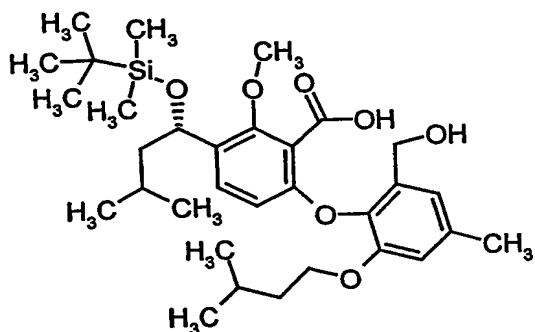
- 10 1.50 g (3.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXVIII und 0.51 g (7.46 mmol) Imidazol werden in 7.5 ml DMF gelöst, auf 0°C abgekühlt und 0.92 g (6.1 mmol) tert.-Butyldimethylchlorsilan zugegeben. Man lässt die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Dann wird Wasser zugegeben, mit 5 Portionen Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit 2 Portionen Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum
- 15 eingengt. Man erhält 1.72 g (91% d.Th.) des Produktes.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.21$ (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.88 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.99 (d, 6H), 1.30 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.05 (dd, 1H), 6.39 (br. s, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

- 20 MS (DCI): $m/z = 574$ ($M+NH_4$)⁺
HPLC (Methode 1): $R_t = 9.2$ min.

Beispiel A-XLV

- 25 3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-6-[2-(hydroxymethyl)-6-(isopentyloxy)-4-methylphenoxy]-2-methoxybenzoesäure



1.71 g (3.07 mmol) des Beispiels A-XLIV werden in 25 ml Dichlormethan gelöst; anschließend gibt man 0.79 g (6.14 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat dazu. Das Reaktionsgemisch wird 5-6 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand wird erst mit 1 M Salzsäure angesäuert und dann sofort mit 2 Portionen Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand ist zur weiteren Umsetzung hinreichend rein. Man erhält 1.72 g (98% d.Th.) des Produkts.

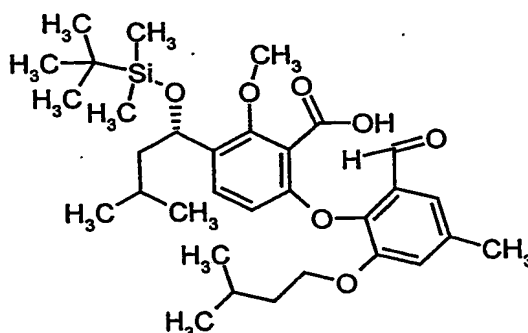
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.21 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.79 (m, 9H), 0.85 (m, 6H), 0.88 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.90 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 5.02 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.87 (br. s, 1H), 7.38 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 597 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 7.0 min.

Beispiel A-XLVI

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-6-[2-formyl-6-(isopentyl-oxy)-4-methylphenoxy]-2-methoxybenzoesäure



1.72 g (3.00 mmol) des Beispiels A-XLV werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und mit 2.55 g (6.00 mmol) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur etwa 1 Stunde gerührt. Man tropft anschließend unter kräftigem Rühren 1 M Natronlauge hinzu bis zur Entfärbung und stellt dann mit 1 M Salzsäure pH 3-4 ein. Unverzüglich danach wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt (2.30 g, 60% Reinheit, 80% d.Th.) wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

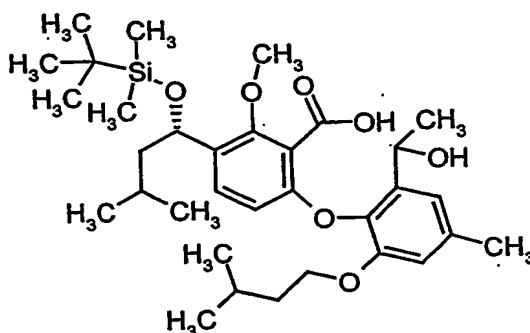
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.21 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.70-1.00 (m, 21H), 1.20-1.90 (m, 6H), 2.40 (m, 3H), 3.90 (m, 5H), 5.02 (m, 1H), 6.30 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 10.20 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 595 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 7.4 min.

Beispiel A-XLVII

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-6-[2-[(1R,S)-1-hydroxyethyl]-6-(isopentyloxy)-4-methylphenoxy]-2-methoxybenzoesäure



2.2 g (Reinheit: 60 %, 2.30 mmol) des Beispiels A-XLVI werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung auf -78°C abgekühlt. 1.5 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in THF (4.6 mmol) werden langsam zugetropft. Danach wird noch etwa 15 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Zum Stoppen der Reaktion wird konzentrierte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und mit 1 M Salzsäure auf etwa pH 3-4 angesäuert. Dann wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand (2.2 g, 62% Reinheit, 100% d.Th.) wird als Rohprodukt weiter umgesetzt.

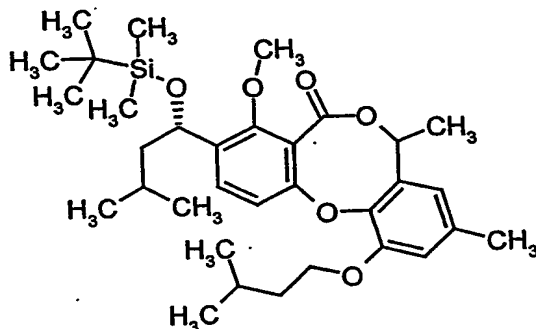
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = -0.21 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.70-1.00 (m, 21H), 1.20-1.90 (m, 9H), 2.36 (s, 3H), 3.90 (m, 6H), 4.62 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.73 (br. s, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 7.38 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 606 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 7.1 min.

Beispiel A-XLVIII

7(R,S)-3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-7,9-dimethyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 2.2 g (Reinheit: 60%, 2.3 mmol) des Beispiels A-XLVII in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 3.90 ml (28.01 mmol) Triethylamin versetzt. Diese Lösung wird innerhalb von 10 h zu einer bei 80°C am Rückfluss gehaltenen Mischung aus 3.59 g (14.05 mmol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid in 15 ml Acetonitril zugetropft. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen, die organische Phase wird getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 9:1). Es werden 0.79 g (37% d.Th.) Produkt als Gemisch der Epimere erhalten.

$R_f = 0.73$ (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1)

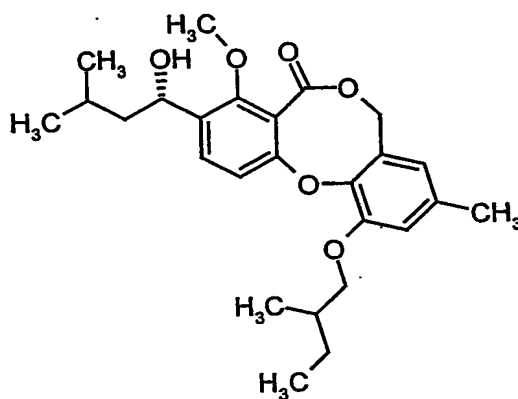
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.21-0.02$ (m, 6H), 0.81-1.00 (m, 21H), 1.20-1.98 (m, 9H), 2.30 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.58 (br. s, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.57 (m, 1H) ppm.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 5.40$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 593$ ($M+\text{Na}$) $^+$.

Ausführungsbeispiele:Beispiel A-1

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(2-methylbutoxy)-
5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



100 mg (0.27 mmol) Penicillide werden in 0.5 ml 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-
pyrimidinon gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Es
wird 15 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird eine Lösung
von 60.8 mg 1-Brom-2-methylbutan und 10.1 mg (0.07 mmol) Natriumiodid in 0.5
ml 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon zugegeben und 2 Stunden auf 80°C
erhitzt. Die Reaktionslösung wird nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und mit
Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser und einmal
mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet
und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch
gereinigt (Gradient Cyclohexan/Ethylacetat). Es werden 66 mg (56% d.Th.) Produkt
erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.00 (m, 9H), 1.09 (d, 3H), 1.32-2.00 (m, 7H),
2.26 (s, 3H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.52 (br. s, 1H),
6.79 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.52 (d, 1H) ppm.

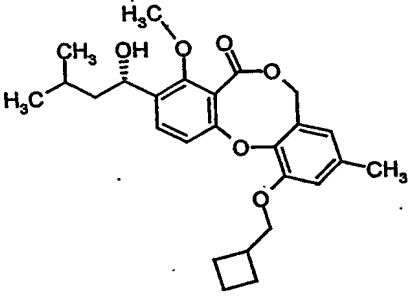
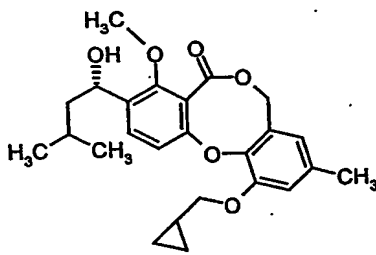
MS (ESIpos): m/z = 465 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 2): R_t = 5.48 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

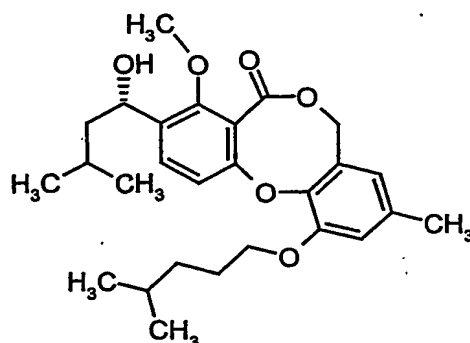
5

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
2		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (m, 6H), 1.10-1.99 (m, 15H), 2.26 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 491 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.94 min.
3		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.35-2.05 (m, 12H), 2.26 (s, 3H), 2.38-2.54 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 477 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.67 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
4		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-2.12 (m, 8H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.41 (br. s, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 463 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.54 min.
5		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.39 (dd, 2H), 0.67 (dd, 2H), 0.97 (q, 6H), 1.42-1.88 (m, 4H), 1.96 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.93 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.14 (m, 3H), 6.42 (br. s, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 444 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.13 min.

Beispiel A-6

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-[(4-methylpentyl)oxy]-
5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten werden zur Reaktionslösung 66.5 mg (0.40 mmol) 1-Brom-4-methylpentan und 0.1 mg (0.21 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid gegeben und über Nacht auf 60°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 1.5 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan verdünnt. Es wird über eine Extrelut NT 3-Kartusche filtriert und dreimal mit je 5 ml Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 62.5 mg (51% d.Th.) Produkt erhalten.

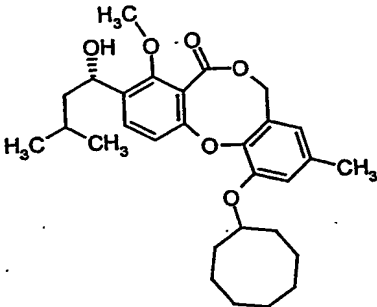
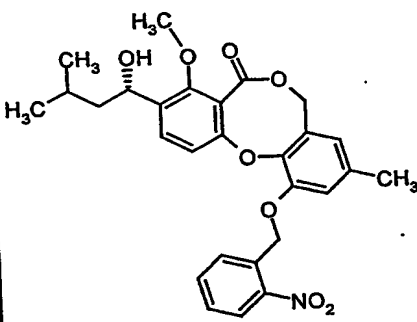
R_f -Wert = 0.43 (Ethylacetat/Cyclohexan 1:2)

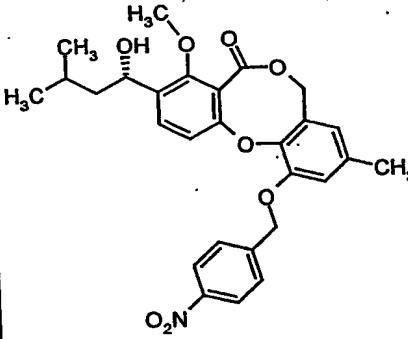
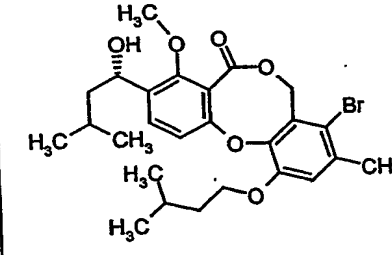
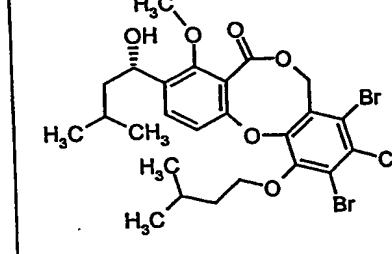
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.92-0.99 (m, 12H), 1.37-1.93 (m, 8H), 1.96 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.53 (d, 1H). ppm.

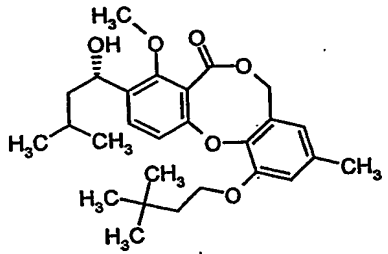
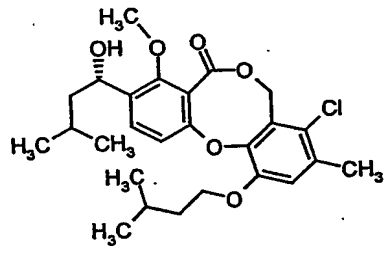
MS (DCI): m/z = 474 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.32 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

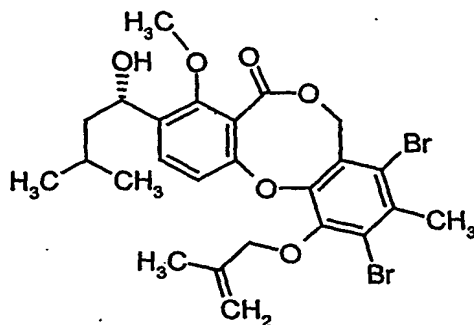
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
7		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.43-2.03 (m, 18H), 2.26 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.42-4.52 (m, 1H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 5.55 min. MS (ESIpos): m/z = 483 (M+H) ⁺
8		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.92 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.47-7.62 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 530 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.00 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
9		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.78 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.98 (s, 3H); 5.04-5.12 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.28 (d, 2H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 4.76 min. MS (ESIpos): m/z = 530 (M+Na) ⁺
10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96-1.00 (m, 12H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 5.08 (quintett, 1H), 5.39-5.50 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 5.54 min. MS (ESIpos): m/z = 566 (M+HCOOH) ⁺
11		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.94-1.01 (m, 12H), 1.47-1.95 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 5.09 (quintett, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 623 (M+Na) ⁺

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
12		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.03 (s, 9H), 1.44-1.85 (m, 3H), 1.83 (t, 2H), 1.93 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 474 (M+NH ₄) ⁺
13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89 (m, 6H), 0.98 (m, 6H), 1.49 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.71-1.99 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (br. s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 494 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.9 min.

Beispiel A-14

8,10-Dibrom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-[(2-methyl-2-propenyl)oxy]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden in einem geschlossenen Gefäß 1 g (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-I in 14 ml Dimethylformamid gelöst, mit 0.8 g (2.4 mmol) Cäsiumcarbonat und 0.3 g (2.4 mmol) 3-Brom-2-methylpropen versetzt und 4 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung in eiskalte 0.15 N Salzsäure eingerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 6:1). Es werden 915 mg (78% d.Th.) Produkt erhalten.

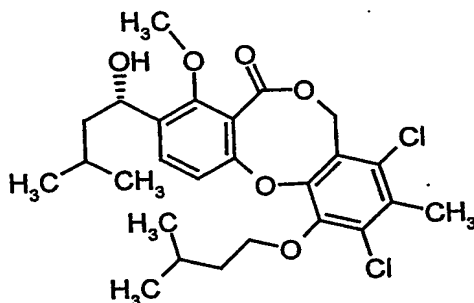
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.85 (m, 3H), 1.92 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.08 (quintett, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.37-5.48 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 606 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.82 min.

Beispiel A-15

8,10-Dichlor-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

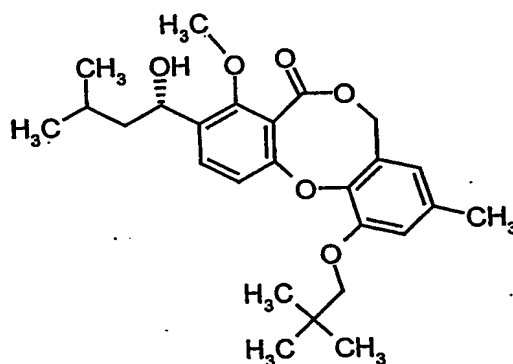


Die Darstellung erfolgt analog wie im Beispiel A-14 beschrieben mit 50 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XLII. Es werden 31 mg (54% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.95-1.00 (m, 12H), 1.25-1.93 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 5.07-5.14 (m, 1H), 5.40-5.42 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

Beispiel A-16

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(neopentyloxy)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 0.5 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten wird die Reaktionslösung mit 0.5 ml 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon verdünnt, mit 159 mg (0.81 mmol) Neopentyljodid und 68 mg (0.30

mmol) Silber(I)oxid versetzt, und über Nacht auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:3). Es werden 13.5 mg (11% d.Th.) Produkt erhalten.

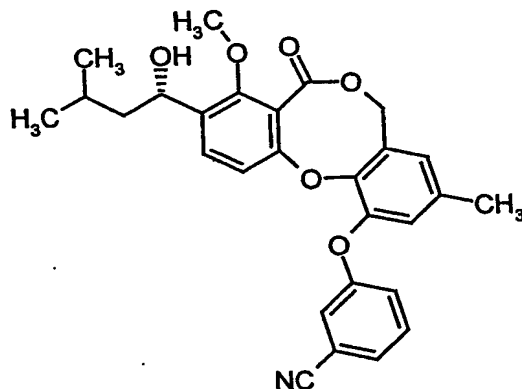
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.10 (s, 9H), 1.45-1.83 (m, 3H), 1.99 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 460 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.55 min.

Beispiel A-17

3-({9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl}oxy)benzonitril



70 mg (0.19 mmol) Penicillide werden zusammen mit 55.2 mg (3-Cyanophenylboronsäure, 51.2 mg (0.28 mmol) Kupfer(II)acetat und Molekularsieb (4A) in 10 ml Dichlormethan suspendiert. Bei Raumtemperatur werden gleichzeitig zum Reaktionsgemisch 130 µl (0.94 mmol) Triethylamin und 80 µl (0.94 mmol) Pyridin gegeben und über Nacht geführt. Der R_F-Wert des Produktes entspricht dem des Eduktes. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit Kieselgel versetzt und im Vakuum

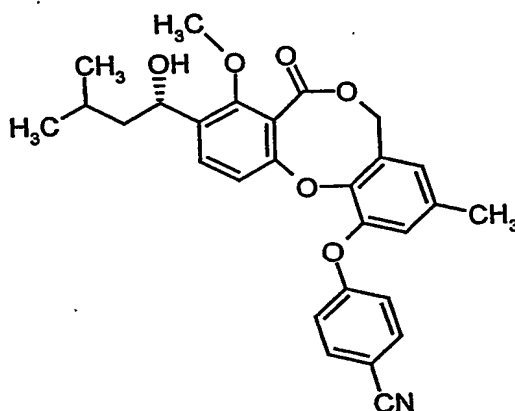
zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine 20 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 90:10 → 50:50). Es werden 53 mg (60% d.Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.25$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 474$ ($M+H$)⁺

Beispiel A-18

4-({9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl}oxy)benzonitril



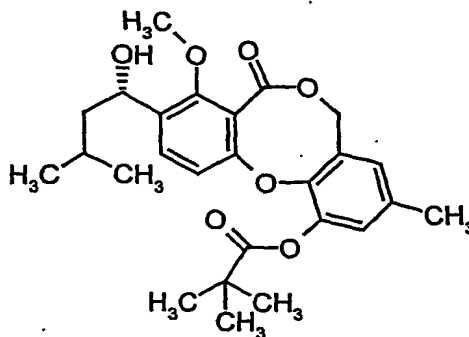
Die Darstellung erfolgt analog wie im Beispiel A-17 beschrieben mit 70 mg (0.19 mmol) Penicillide. Es werden 71 mg (79% d.Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.27$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 474$ ($M+H$)⁺

Beispiel A-19

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-1-yl pivalat



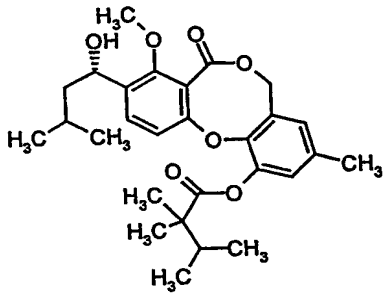
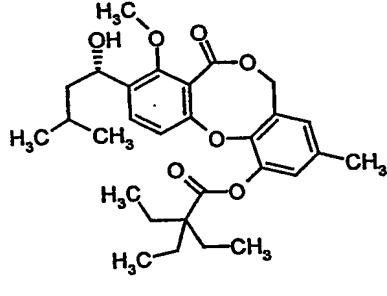
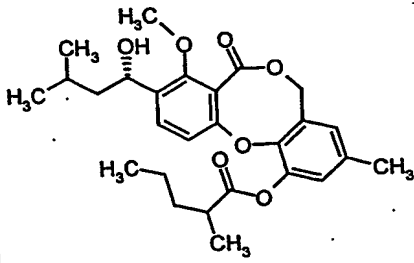
Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten werden zu der Reaktionslösung 30 µl (0.28 mmol) 2,2-Dimethylpropansäurechlorid getropft und bei Raumtemperatur eine Stunde nachgertührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:4 → 1:1). Es werden 106 mg (87% d.Th.) Produkt erhalten.

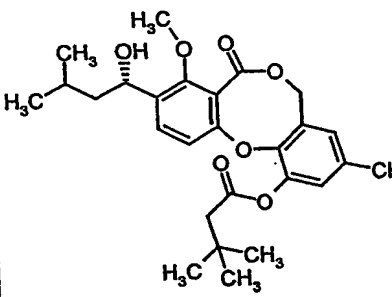
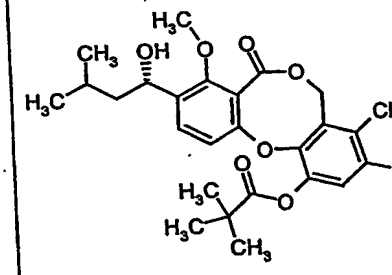
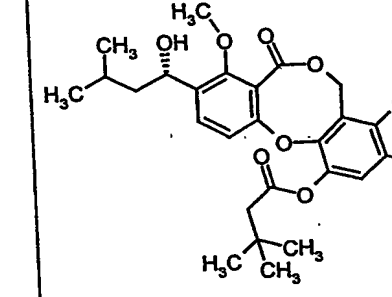
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 2H), 1.92 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

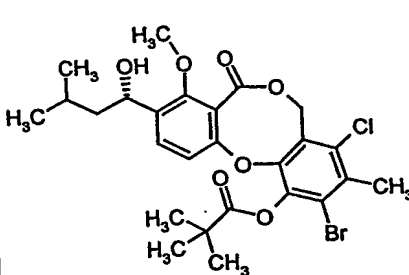
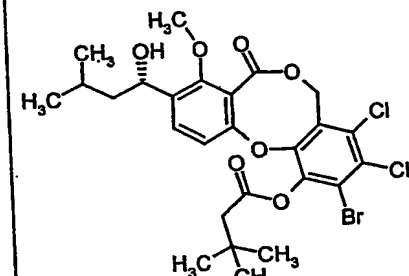
MS (ESIpos): $m/z = 479$ ($M+Na$)⁺

15 HPLC (Methode 1): $R_t = 5.26$ min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
20		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.92-1.13 (m, 12H), 1.28 (s, 6H), 1.24-1.88 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 5.18 min. MS (DAD): m/z = 484 (M) ⁺
21		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.83-1.06 (m, 15H), 1.40-1.90 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.15 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 5): R_t = 5.34 min. MS (DAD): m/z = 498 (M) ⁺
22		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.82-0.94 (m, 9H), 1.02-1.85 (m, 8H), 1.26 (d, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.89 (quintett, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.97 (br. s, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 493 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.33 min.

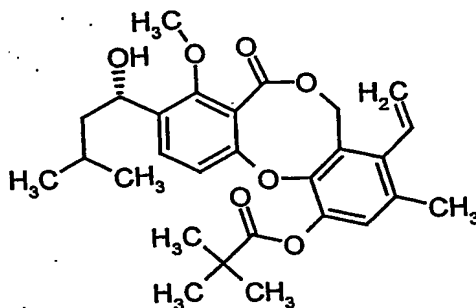
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
23		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (m, 6H), 1.15 (s, 9H), 1.44-1.82 (m, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 471 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.07 min.
24		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.50 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 508 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.4 min.
25		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.13 (s, 9H), 1.42-1.80 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 527 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.5 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
26		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.42-1.88 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 586 (M+NH ₄) ⁺
27		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.16 (s, 9H), 1.42 (m, 1H), 1.62-1.90 (m, 2H), 1.90 (d, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 600 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.1 min.

Beispiel A-28

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-4-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl pivalat

5

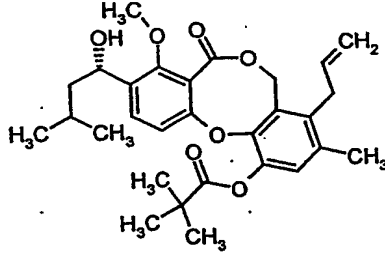
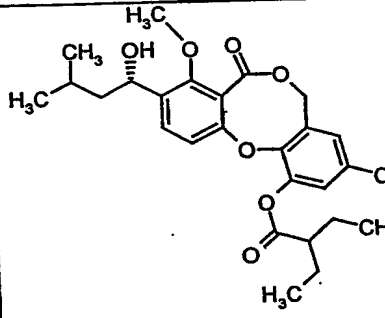
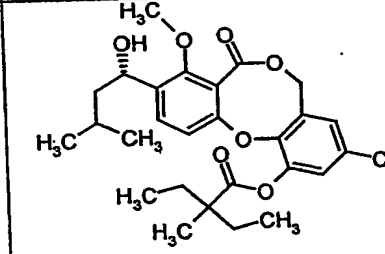


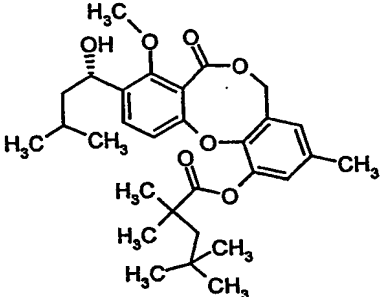
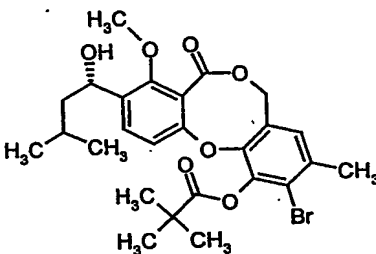
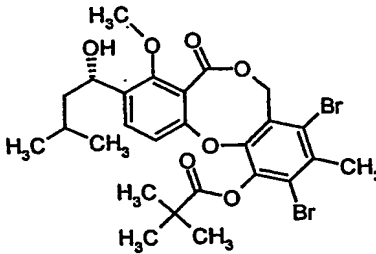
Unter Argon werden 12.3 mg (0.10 mmol) 2,2-Dimethylpropansäurechlorid vorgelegt und mit einer Lösung aus 27 mg (0.07 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-VII in 150 µl Tetrahydrofuran versetzt. Anschließend gibt man eine Lösung von 20 µl (0.10 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 100 µl Tetrahydrofuran hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 0.8 ml Wasser, 3 Tropfen 1 N Salzsäure und 3 ml Ethylacetat versetzt und über eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Es wird mit 12 ml Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 24 mg (73% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.4 (s, 9H), 1.66-1.81 (m, 2H), 1.95 (d, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.95 (d, 1H), 5.08 (quintett, 1H), 5.22-5.33 (m, 2H), 5.58 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 505 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

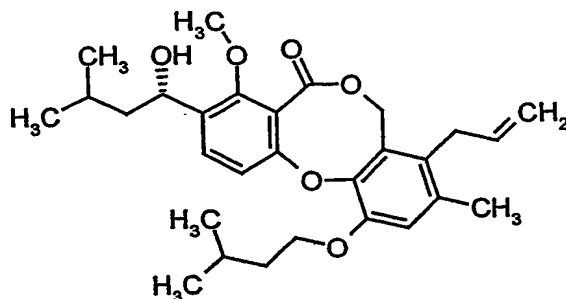
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
29		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.4 (s, 9H), 1.49-1.93 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.77 (dd, 1H), 5.01-5.05 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.79-5.88 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 518 (M+Na) ⁺
30		LC-MS (Methode 5): R _t = 5.13 min. MS (ESIpos): m/z = 471 (M+H) ⁺
31		LC-MS (Methode 5): R _t = 5.29 min. MS (ESIpos): m/z = 485 (M+H) ⁺

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
32		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.41 (s, 6H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.91 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.77 (dd, 1H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 535 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.88 min.
33		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.42-2.00 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.98-5.15 (m, 3H), 6.85 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 552 (M+NH ₄) ⁺
34		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.89 (m, 3H), 1.96 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.19 (m, 1H), 5.43 (br. s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H). MS (DCI): m/z = 630 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.96 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
35		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.46-1.87 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.25 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 485 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.47 min.
36		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.40-1.90 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.64 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 577/579 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.57 min.
37		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.59-1.98 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.45 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.64 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 577/579 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.53 min.

Beispiel A-38

8-Allyl-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

50 mg (95.89 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-IX werden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit 6 mg (4.79 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) versetzt. Durch das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten lang Argon geleitet. Anschließend werden 149 μl (479.44 μmol) Allyltributylzinn zugetropft. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und bei 90°C über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 2:1). Es werden 43 mg (94% d.Th.) Produkt erhalten.

15

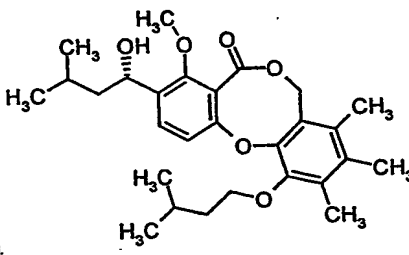
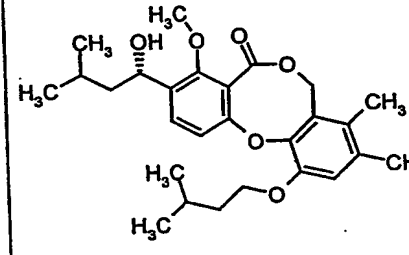
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.94-1.01 (m, 12H), 1.25-2.04 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 3.23-3.24 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 4.72 (dd, 1H), 5.01 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.75-5.88 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

20

MS (ESIpos): m/z = 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

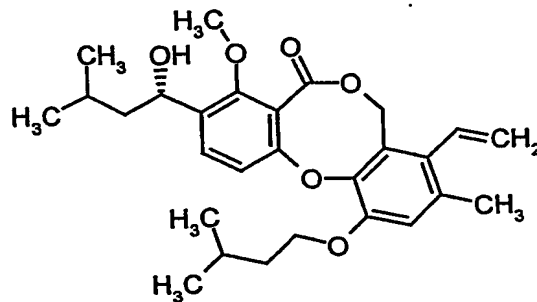
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

25

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
39		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.93-1.00 (m, 12H), 1.42-2.2 (m, 7H), 2.09 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 5.07 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.
40		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.94-1.01 (m, 12H), 1.26 (t, 2H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.04-4.14 (m, 2H), 5.08 (quintett, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 479 ($M+\text{Na}$) ⁺

Beispiel A-41

5 3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-8-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-yl



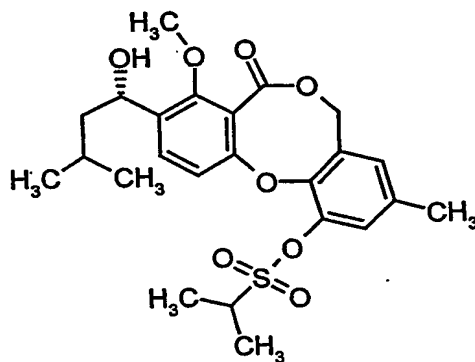
50 mg (95.89 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-IX werden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit 15.5 mg (22.05 μmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 15 μl Triethylamin versetzt. Durch das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten lang Argon geleitet. Anschließend werden 140 μl (479.44 μmol) Tributylvinylzinn zugetropft. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und bei 80°C über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über eine präparative Dickschicht-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Es werden 20 mg (44% d.Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.78$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 469$ ($M+H$)⁺

15 Beispiel A-42

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 2-propansulfonat



20 Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 11.3 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten werden zu der Reaktionslösung 40.2 mg (0.28 mmol) 2-Propansulfonsäurechlorid und 110 μl (0.81 mmol) Triethylamin gegeben, und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 25 ml Dichlormethan

verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 70 mg (54% d.Th.) Produkt erhalten.

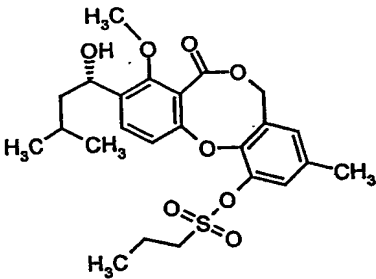
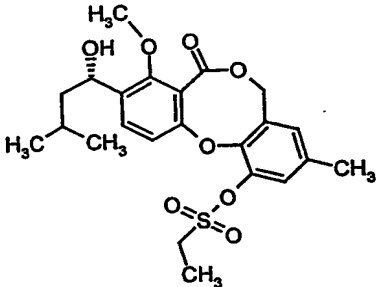
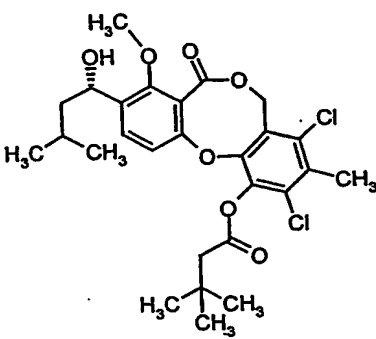
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.45-1.80 (m, 3H), 1.59 (d, 6H), 1.92 (br. s, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.62 (quintett, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.16 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.

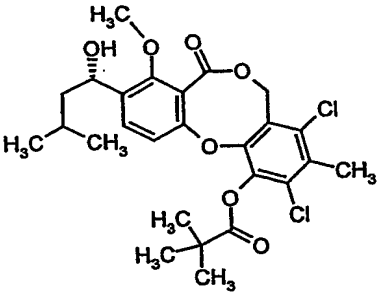
MS (ESIpos): m/z = 501 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.78 min.

- 10 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
43		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.86 (t, 3H), 0.98 (dd, 6H), 1.31 (q, 2H), 1.42 (quintett, 2H), 1.44-1.84 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.00 (quintett, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 507 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 4.89 min.

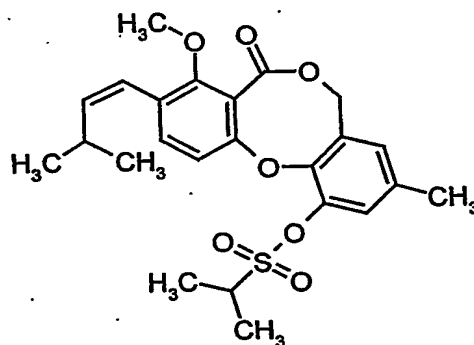
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
44		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.09 (t, 3H), 1.45-1.84 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.05 (sextett, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.15 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 501 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 4.81 min.
45		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.45-1.84 (m, 3H), 1.55 (t, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.41 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 487 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 4.71 min.
46		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.16 (s, 9H), 1.41-1.90 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.16 (m, 1H), 5.33-5.51 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 561 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 6.03 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
47		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.41-1.90 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.04- 5.16 (m, 1H), 5.32-5.54 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 547 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.87 min.

Beispiel A-48

8-Methoxy-3-methyl-9-[(1Z)-3-methyl-1-butenyl]-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-
dioxocin-1-yl 2-propansulfonat

5



Die Verbindung entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung des Beispiels A-42.

Es werden 22 mg (17% d.Th.) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, 6H), 1.59 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.49 (quintett, 1H), 3.61 (quintett, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.05-5.11 (m, 2H), 6.21 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

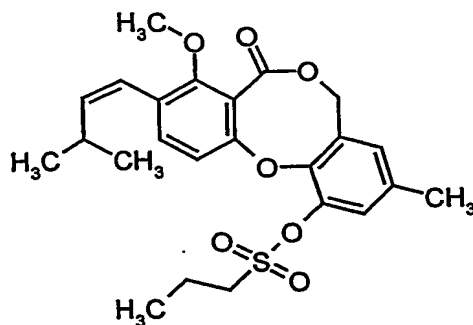
MS (ESIpos): m/z = 483 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.31 min.

10

Beispiel A-49

8-Methoxy-3-methyl-9-[(1Z)-3-methyl-1-butenyl]-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl 1-propansulfonat



5

Die Verbindung entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung des Beispiels A-44. Es werden aus 100 mg (0.27 mmol) Penicillide 59 mg (48% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.06-1.11 (m, 9H), 2.05 (sextett, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (sextett, 1H), 3.35 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 2H), 6.21 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

10

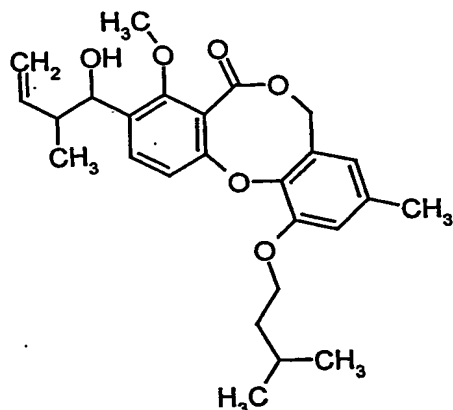
MS (ESIpos): m/z = 483 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.34 min.

15

Beispiel A-50

3-(1-Hydroxy-2-methyl-3-butenyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



50 mg (130 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XIII werden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, und bei -78°C werden 520 μ l einer 0.5 M Lösung von 1-Methylpropen(2)-yl-magnesiumchlorid in Tetrahydrofuran zugetropft. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und über eine 1.8 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Es wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 39 mg (68% d.Th.) Produkt erhalten.

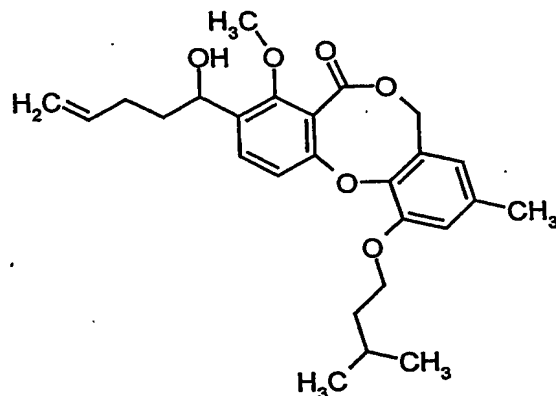
LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.04$ min.
MS (ESIpos): $m/z = 441$ ($M+H$) $^{+}$

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
51		LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.05$ min. MS (ESIpos): $m/z = 429 (M+H)^+$
52		LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.12$ min. MS (ESIpos): $m/z = 429 (M+H)^+$
53		$R_f = 0.22$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) MS (ESIpos): $m/z = 463 (M+Na)^+$

Beispiel A-54

3-(1-Hydroxy-4-pentenyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxin-5-on



Zur Herstellung des Grignard-Reagenzes werden 243 mg (10 mmol) Magnesiumspäne vorgelegt, im Vakuum ausgeheizt und nach dem Abkühlen unter Argon mit 2 ml trockenem Diethylether überschichtet. Dann werden einige Tropfen Brommethylcyclopropan hinzugegeben und das Gemisch bis zum Anspringen der Reaktion erwärmt. Die restliche Menge Brommethylcyclopropan [insgesamt 970 μ l (10 mmol)], gelöst in 3 ml Diethylether, wird zuge tropft und das Gemisch anschließend noch 30 Minuten im Ölbad unter Rückfluss erhitzt, bis sich die größte Menge des Magnesiums aufgelöst hat. Nach dem Abkühlen werden von der Grignard-Lösung 160 μ l (ca. 2 eq.) zu einer -78°C kalten Lösung von 60 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XIII in 1.6 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 3 Stunden bei -78°C wird die Reaktionslösung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden werden 44 mg (62% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

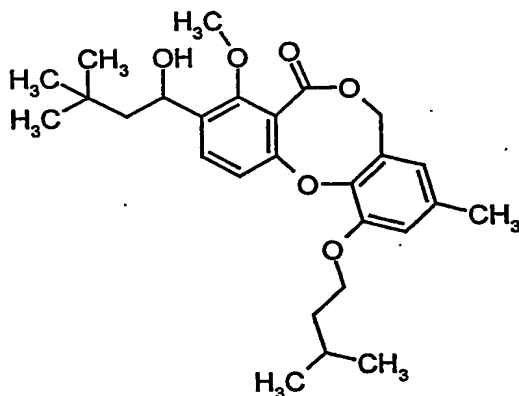
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, 6H), 1.35-2.23 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.98-5.09 (m, 5H), 5.78-5.91 (m, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 423 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

HPLC (Methode 2): R_t = 5.55 min.

Beispiel A-55

3-(1-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 22 mg 1-Brom-2,2-dimethylpropan (0.14 mmol) in 0.5 ml trockenem Tetrahydrofuran werden unter Argon innerhalb von 5 Minuten 170 µl einer 1.7 M Lösung von tert.-Butyllithium in n-Pentan getropft. Es wird 30 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend gibt man diese Lösung zu einer -78°C kalten Lösung von 50 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XIII in 0.5 ml Tetrahydrofuran. Es wird 18 Stunden unter Erwärmung auf Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 0.5 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und durch eine 1.8 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die erhaltene Lösung wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 10 mg (16% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

15

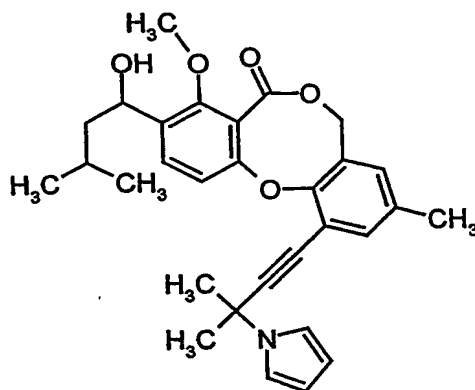
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.97-1.04 (m, 15H), 1.58-2.00 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.15 (dd, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

20

MS (ESIpos): m/z = 479 (M+Na)⁺

Beispiel A-56

3-(1-Hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-9-methyl-11-[3-methyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)-1-butynyl]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5 88.5 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XVIII werden in der Wärme in 2 ml Methanol gelöst. Unter Eiskühlung werden 10.3 mg (0.27 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 70 Minuten nachgerührt. Innerhalb dieser Zeit wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan und 0.4 ml

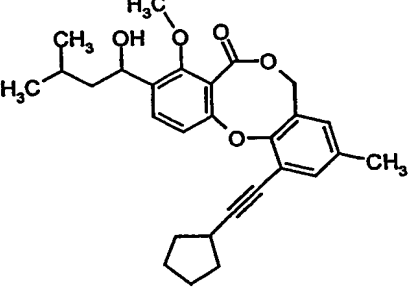
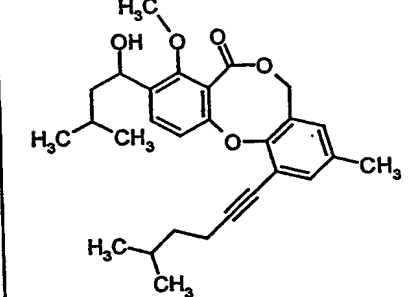
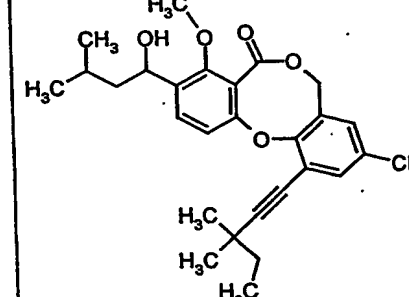
10 Wasser aufgenommen und über eine 500 mg Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Es wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über eine 3 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 40:60). Es werden 66 mg (74% d.Th.) Produkt erhalten.

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.96 (m, 4H), 1.90 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (br. s, 3H), 6.18 (t, 2H), 6.83 (br. s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.28 (br. s, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 510 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 8): R_t = 5.25 min.

20 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
57		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.42-2.06 (m, 12H), 2.24 (s, 3H), 2.90 (quintett, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.07 (br. s, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.
58		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.92-0.99 (m, 12H), 1.42-1.85 (m, 6H), 1.95 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 473 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.75 min.
59		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.48-1.88 (m, 5H), 1.93 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.73 (br. s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 473 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.73 min.

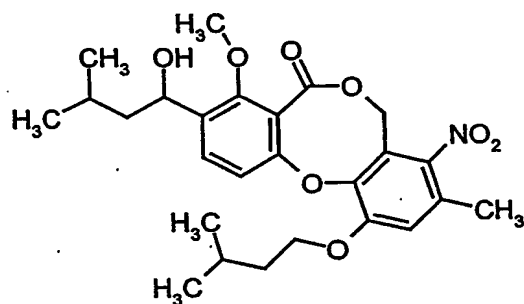
Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
60		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.32-1.95 (m, 12H), 2.17 (quintett, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.48 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 485 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.84 min.
61		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.85 (m, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.93 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (br. s, 3H), 6.77 (br. s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.29 (br. s, 1H), 7.53 (dd, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 435 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.90 min.
62		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.40-1.90 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.16 (m, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 459 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.59 min.

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
63		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.06 (d, 6H), 1.45-1.91 (m, 4H), 1.96 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.15 (m, 3H), 6.75 (br. s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 454 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.60 min.
64		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89-1.00 (m, 12H), 1.51 (m, 1H), 1.56-1.92 (m, 6H), 2.13 (br. s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 5.11 (dd, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.50 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 483 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 6.23 min.
65		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96-1.02 (m, 12H), 1.46-1.96 (m, 6H), 1.93 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.10 (br. s, 3H), 6.82 (br. s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 510 (M+Na) ⁺

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
66		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99-1.07 (m, 12H), 1.59-1.70 (m, 3H), 1.78 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.04 (sep., 1H), 2.28 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.49 (dd, 1H), 6.44 (br. s, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 7.51 (s, 2H) ppm. MS (DCI): m/z = 456 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.54 min.

Beispiel A-67

3-(1-Hydroxy-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-8-nitro-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-56 aus 170 mg (350 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXX. Anschließende chromatographische Enantiomeren-trennung an chiraler Phase [Säule: stationäre Kieselgel-Phase mit dem kovalent gebundenen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-tert.-butylester), 20 mm x 250 mm; Eluent: Isohexan/Ethylacetat 80:20; Fluss: 25 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm] liefert 40 mg (24% d.Th.) eines reinen Enantiomeren, dessen Konfiguration nicht bestimmt wurde.

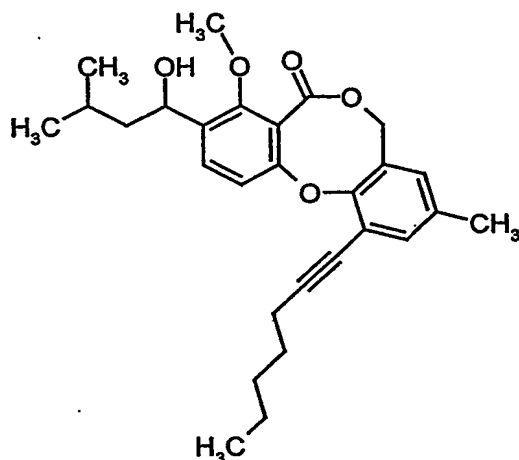
HPLC (Methode 1): R_t = 5.57 min.

MS (ESIpos): $m/z = 510 (M+Na)^+$

$R_t = 11.69$ min. [Säule: Chiracel OD 10 μ M; Eluent: Hexan/Isopropanol 91:9; Fluss: 1 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm].

5 Beispiel A-68

11-(1-Heptynyl)-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



- 10 Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-56 aus 60 mg (134 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXIV.

Racemat:

- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, 3H), 0.98 (dd, 6H), 1.25-1.85 (m, 9H), 1.95 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.07 (br. s, 3H), 6.76 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 473 (M+Na)^+$.

- Anschließende chromatographische Enantiomerentrennung an chiraler Phase [Säule: Chiracel OC 10 μ M, 20 mm x 250 mm; Eluent: Isohexan/Isopropanol 90:10; Fluss: 20 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm] liefert 15 mg (25% d.Th.) eines
20 reinen Enantiomeren, dessen Konfiguration nicht bestimmt wurde.

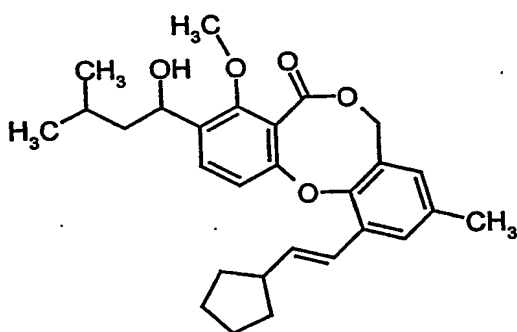
$R_t = 7.85$ min. [Säule: Chiracel OD 10 μ M; Eluent: Hexan/Isopropanol 91:9; Fluss: 1 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm].

Beispiel A-69 und Beispiel A-70

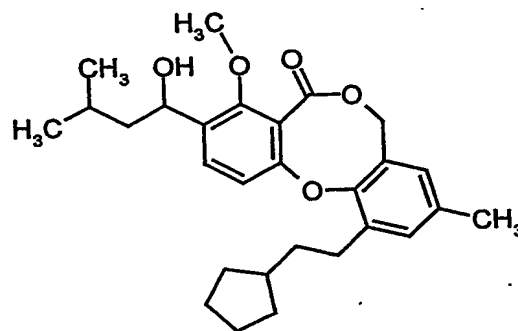
11-(2-Cyclopentyl-ethen-1-yl)-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-69)

5 und

11-(2-Cyclopentyl-ethan-1-yl)-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel A-70)



(Beispiel A-69)



(Beispiel A-70)

10

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-56 aus 87 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXVII. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 12 mg (14% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-69 sowie 25 mg (29% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel A-70 erhalten.

15

Beispiel A-69:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.40-1.95 (m, 12H), 2.26 (s, 3H), 2.68 (sextett, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.13 (m, 3H), 6.32 (dd, 1H), 6.68 (br. s, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H), 7.32 (br. s, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 468 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

20

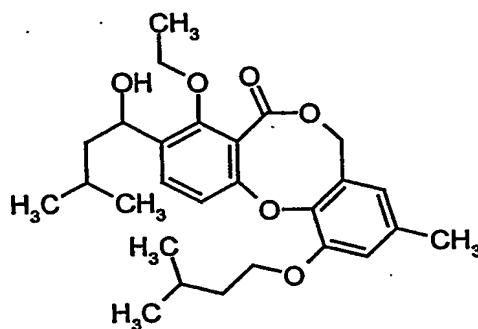
Beispiel A-70:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.10-1.92 (m, 15H), 2.25 (s, 3H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.10 (m, 3H), 6.67 (br. s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 475 (M+Na)^+$

Beispiel A-71

4-Ethoxy-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-9-methyl-5H,7H-
5 dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel A-56 aus 100 mg (220 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXIX. Das Rohprodukt wird über präparative HPLC gereinigt.

Racemat:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95\text{-}1.01$ (m, 12H), 1.42 (t, 3H), 1.47-1.97 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 4.06-4.21 (m, 4H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 479 (M+Na)^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.52$ min.

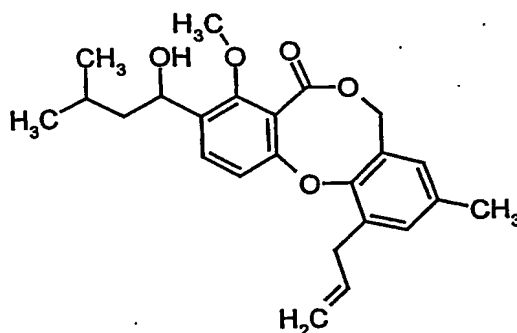
Anschließende chromatographische Enantiomerentrennung an chiraler Phase [Säule: stationäre Kieselgelphase mit dem kovalent gebundenen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-tert.-butylester), 20 mm x 250 mm; Eluent: Isohexan/Ethylacetat 85:15; Fluss: 10 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 280 nm] liefert 22 mg (22% d.Th.) eines reinen Enantiomeren, dessen Konfiguration nicht bestimmt wurde.

$R_t = 4.48$ min. [Säule: stationäre Kieselgelphase mit dem kovalent gebundenen Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-tert.-butylester); Eluent: Hexan/Isopropanol 80:20; Fluss: 1 ml/min; Raumtemperatur; Detektion: 254 nm].

Beispiel A-72

11-Allyl-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

5



100 mg (187.8 μmol) der Verbindung aus Beispiel A-XVI werden in 4 ml Dimethylformamid gelöst und mit 50 mg (43.2 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Es wird durch das Reaktionsgemisch 5 Minuten lang Argon geleitet, anschließend 291 μl (939 μmol) Allyltributylzinn zugegeben, das Reaktionsgefäß verschlossen und über Nacht auf 90°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über eine 6 g Kieselgelkartusche gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 5:1). Es werden 66 mg (89% d.Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

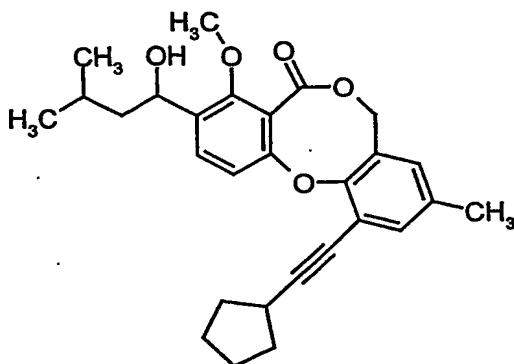
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.43-1.83 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.17 (m, 5H), 5.94-6.15 (m, 1H), 6.72 (br. s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

20

MS (ESIpos): m/z = 419 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Beispiel A-73

11-(Cyclopentylethynyl)-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



90 mg (189 μ mol) der Verbindung aus Beispiel A-XXXIII werden in 5 ml Methanol suspendiert, mit 68 μ l 26%-iger wässriger Ammoniaklösung versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über eine 6 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 5:1). Es werden 69 mg (81% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.46-2.08 (m, 11H), 1.96 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.90 (quintett, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.07 (br. s, 3H), 6.75 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

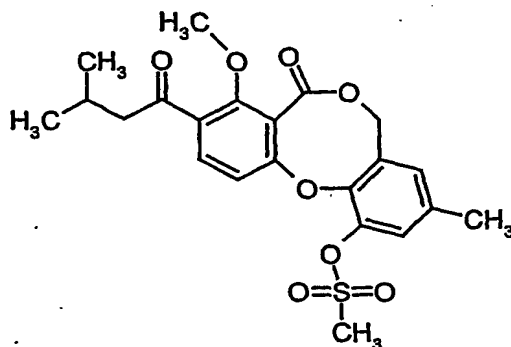
MS (ESIpos): m/z = 471 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel A-	Struktur	Analytische Daten
74		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.82 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.07 (br. s, 3H), 6.81 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.29 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 447 (M+Na) ⁺
75		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.88 (t, 3H), 0.98 (dd, 6H), 1.28-1.88 (m, 13H), 1.97 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 477 (M+Na) ⁺
76		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.44-1.82 (m, 3H), 1.66 (q, 2H), 1.93 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06 (br. s, 3H), 6.74 (br. s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.25 (br. s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 445 (M+Na) ⁺

Beispiel A-77

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl methansulfonat



200 mg (0.41 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XLI werden in 5 ml sauerstoff-
freiem Toluol aufgenommen und zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wird
anschließend eine Lösung aus 10 mg (40 mmol) 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril
5 und 170 μ l (0.62 mmol) Tri-n-butylzinnhydrid in 5 ml sauerstofffreiem Toluol
innerhalb von 3 Stunden zugetropft. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch
abgekühlt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromato-
graphisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat-Gradient). Das erhaltene
farblose Öl wird in Ether verrieben und auskristallisiert. Es werden 95 mg (51%
10 d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.39$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

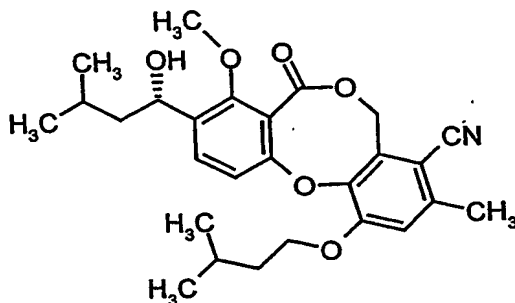
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, 6H), 2.18 (sep., 1H), 2.37 (s, 3H), 2.90 (d,
2H), 3.64 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.40 (br. s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.56 (s,
1H), 7.98 (d, 1H) ppm.

15 MS (ESIpos): $m/z = 449$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.95$ min.

Beispiel A-78

20 9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-1-(isopentyloxy)-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-
5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-4-carbonitril

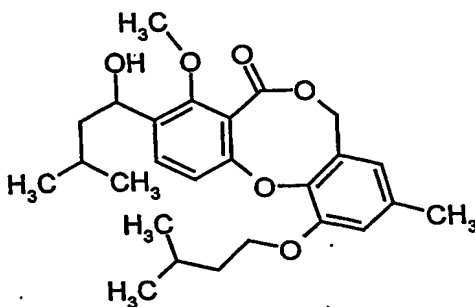


- 5 50 mg (0.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-IX, 16.9 mg (0.14 mmol) Zinkcyanid und 4.4 mg (3.8 μ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) werden unter Argon in 2 ml Dimethylformamid gelöst und 8 Stunden bei 120°C geführt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml Diethylether versetzt und je einmal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und über Kieselgel filtriert. Mit Ethylacetat wird eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine präparative Dickschicht-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclo-
- 10 hexan/Ethylacetat 2:1). Es werden 36 mg (80% d.Th.) Produkt erhalten.
- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.95-1.02 (m, 12H), 1.26-1.95 (m, 7H), 2.5 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 5.07-5.14 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.60 (d, 1H).

15

Beispiel A-79

3-(1-Hydroxy-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 250 mg (0.57 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XXIX in 10 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Rühren mit 340 µl (0.68 mmol) einer 2 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 16 Stunden wird die Reaktionslösung mit Wasser und Ethylacetat versetzt und auf eine 1 N Salzsäure-Lösung gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 78 mg (31% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

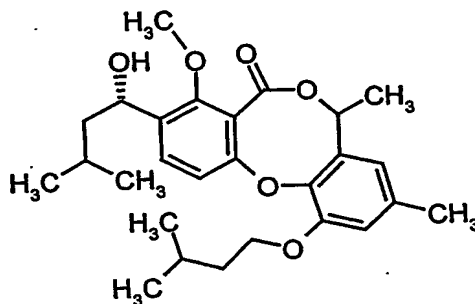
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.01 (m, 12H), 1.43-1.97 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 465 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.42 min.

15 Beispiel A-80

[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-7,9-dimethyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



20

In einem ausgeheizten und mit Argon durchströmten Schlenkkolben werden 150 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel A-XLVIII eingewogen und unter Vakuum getrocknet, um Wasserspuren zu entfernen. Anschließend gibt man 0.40 ml (0.40 mmol) einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzu und lässt den Ansatz 30 min. bei Raumtemperaturiterrühren. Der Ansatz wird über Kiesel-

gel filtriert, mit Ethylacetat eluiert und das Filtrat eingengt. Das Produkt wird als Gemisch der Epimere (108 mg, 90% d.Th.) erhalten.

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0$ (m, 12H), 1.50 (m, 1H), 1.62-1.97 (m, 9H),
5 2.31 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.56 (br. s, 1H),
6.79 (br. s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 479$ (M+Na)

HPLC(Methode 1): $R_t = 5.30/5.41$ min.

Mittels präparativer HPLC (siehe allgemeine Methode) können die epimeren
10 Produkte getrennt werden. Dabei erhält man aus 98 mg (0.21 mmol) des Epimeren-
gemisches 34 mg (0.07 mmol, 35% d.Th.) des ersten Isomers (*Beispiel A-81*) sowie
34 mg (0.07 mmol, 35% d.Th.) des zweiten Isomers (*Beispiel A-82*).

Beispiel A-81:

$R_t = 9.28$ min.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0$ (m, 12H), 1.50 (m, 1H), 1.62-1.97 (m, 9H),
2.31 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 5.10 (dd, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.56 (br. s, 1H),
6.79 (br. s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.

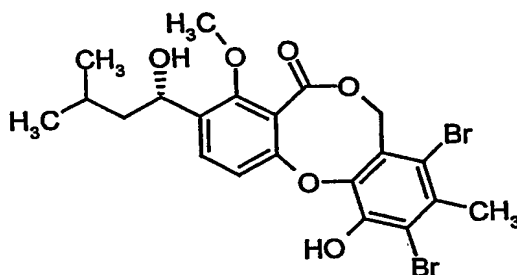
Beispiel A-82:

$R_t = 10.27$ min.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0$ (m, 12H), 1.50 (m, 1H), 1.62-1.97 (m, 9H),
2.31 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 5.02 (dd, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.56 (br. s, 1H),
6.80 (br. s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.

Teil B:Ausgangsverbindungen:5 Beispiel B-I

8,10-Dibrom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10 1 g (2.69 mmol) Penicillide [T. Sassa et al., *Agr. Biol. Chem.* **37**, 1221 (1973), *Tetrahedron Lett.*, 2333 (1973), *Tetrahedron Lett.*, 3941 (1974); Verbindung (Ib) in EP-A-411 268] wird in 15 ml Ethanol gelöst. 436 mg (2.69 mmol) Eisentrichlorid werden in 5 ml Wasser gelöst und zur Reaktionslösung zugetropft. Anschließend werden 277 µl (5.37 mmol) Brom zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur

15 geführt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und einmal mit 10%-iger Kaliumiodid-Lösung, einmal mit Wasser, einmal mit 10%-iger Bisulfit-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es werden 1.33 g (93% d.Th.) Produkt erhalten.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.43 (q, 2H), 6.52 (br. s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 548 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

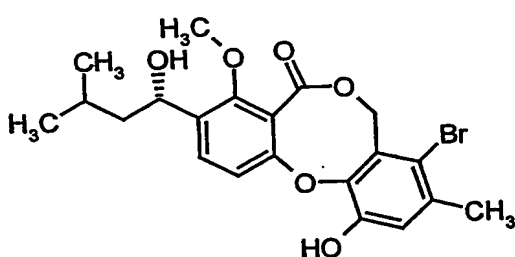
HPLC (Methode 1): R_t = 5.21 min.

25 Beispiel B-II und Beispiel B-III

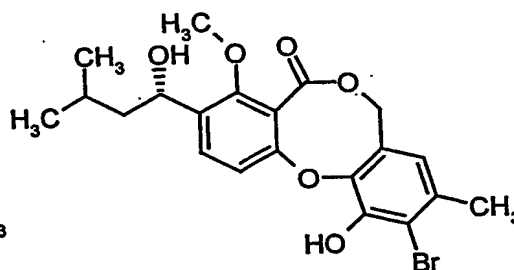
8-Brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel B-II)

und

10-Brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel B-III)



(Beispiel B-II)



(Beispiel B-III)

1 g (2.69 mmol) Penicillide werden bei 0°C in 15 ml Ethanol gelöst und mit 436 mg (2.69 mmol) Eisentrichlorid in 5 ml Wasser gelöst versetzt. Anschließend werden 131 µl (2.55 mmol) Brom in 2 ml Ethanol gelöst über 30 Minuten zugetropft und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan verdünnt, einmal mit 10%-iger Kaliumiodid-Lösung, einmal mit Wasser, einmal mit 10%-iger Bisulfit-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 431 mg (36% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel B-II sowie 52 mg (4% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel B-III erhalten.

Beispiel B-II:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (quintett, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 468/470 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 4.87 min.

Beispiel B-III:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.63-1.86 (m, 2H), 1.94 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.13 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.51 (s, 1H),

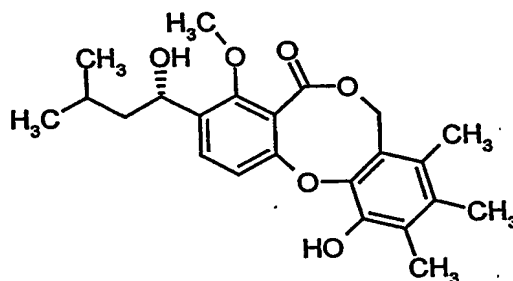
6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): $m/z = 468/470$ ($M+NH_4$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.78$ min.

5 Beispiel B-IV

8,10-Dimethyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



- 10 500 mg (0.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-I werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 3.92 ml (28.3 mmol) Tetramethylzinn sowie mit 251 mg (0.22 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und unter Bestrahlung mit Mikrowellen (200 Watt Leistung) in einem Mikrowellenofen (MLS Ethos 1600) 1 Stunde auf 120°C erhitzt.
- 15 Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit 20 ml Wasser versetzt und insgesamt viermal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden durch eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche (1:1) filtriert und das Solvens anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird
- 20 graphisch gereinigt. Es werden 339 mg (90% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (dd, 6H), 1.40-1.85 (m, 3H), 2.00 (d, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.19-5.38 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): $m/z = 418$ ($M+NH_4$)⁺

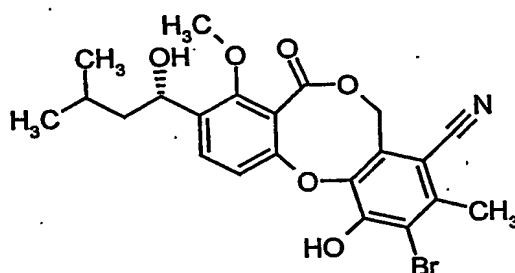
- 25 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min.

Beispiel B-V und Beispiel B-VI

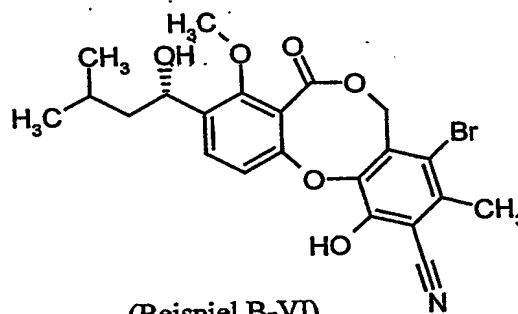
8-Cyano-10-brom-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel B-V)

5 und

8-Brom-10-cyano-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on (Beispiel B-VI)



(Beispiel B-V)



(Beispiel B-VI)

10 500 mg (0.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-I werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 554 mg (4.72 mmol) Zinkcyanid sowie mit 109 mg (0.09 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und unter Bestrahlung mit Mikrowellen (200 Watt Leistung) in einem Mikrowellenofen (MLS Ethos 1600) zweimal für je 1 Stunde mit 30

15 Minuten Unterbrechung auf 160°C erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Reaktionsgemisch mit 20 ml Diethylether versetzt und je einmal mit je 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung sowie mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird durch eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche (1:1) filtriert und die Kartusche mit 10 ml Diethylether eluiert. Anschließend wird das Solvens im

20 Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 10:90). Es werden 104 mg (23% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel B-V sowie 56 mg (12% d.Th.) der Verbindung zu Beispiel B-VI erhalten.

Beispiel B-V:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.55-1.74 (m, 2H), 2.48 (br. s, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 5.48 (q, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.95 (br. s, 1H) ppm.

5 MS (DCI): m/z = 493/495 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 4.82 min

Beispiel B-VI:

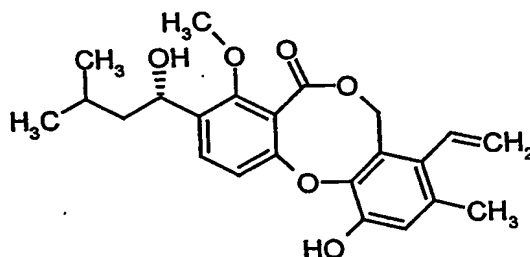
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (t, 6H), 1.40-1.74 (m, 3H), 2.15 (br. s, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.01-5.15 (m, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.30 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

10 MS (DCI): m/z = 493/495 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.65 min

Beispiel B-VII

15 11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-8-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



20 Unter Argon werden 417 mg (0.924 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-II in 16 ml Toluol gelöst und mit 36 mg (0.031 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 0.54 ml (1.85 mmol) Tributylvinylzinn versetzt. Das Reaktionsgefäß wird sofort verschlossen und das Gemisch über Nacht bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 40:60). Es werden 180 mg (49% d.Th.) Produkt erhalten.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.43-1.85 (m, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.18

(s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.30 (br. s, 2H), 5.52 (dd, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

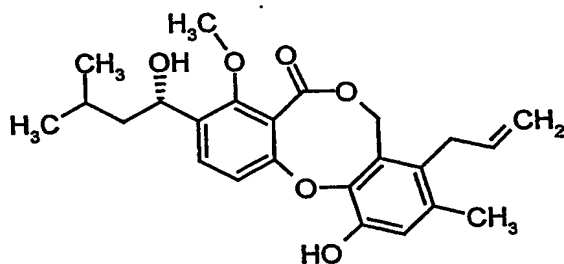
MS (ESIpos): $m/z = 421$ ($M+Na$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.76$ min.

5

Beispiel B-VIII

8-Allyl-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



10

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-VII aus 310 mg (0.687 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-II. Es werden 155 mg (55% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (t, 6H), 1.43-1.85 (m, 3H), 1.97 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.22-3.24 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (dd, 1H), 5.00 (dd, 1H), 5.09 (quintett, 1H), 5.17 (br. s, 2H), 5.77-5.92 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

15

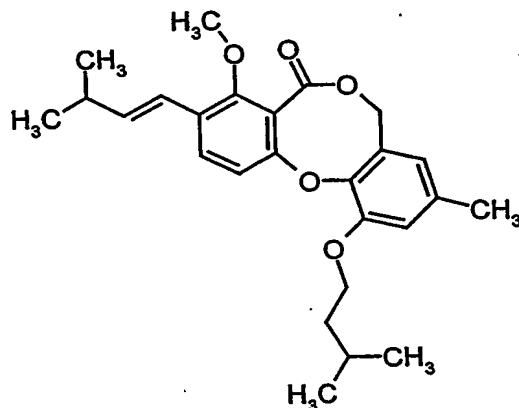
MS (ESIpos): $m/z = 435$ ($M+Na$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.81$ min.

20

Beispiel B-IX

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-3-[(1E)-3-methyl-1-butenyl]-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

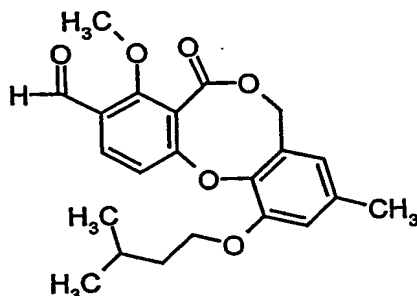


100 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLI werden in 1.5 ml Toluol vorgelegt, mit 20 mg Molekularsieb (4A) und einer katalytischer Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit dem dreifachen Volumen an Diethylether versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über 7 g Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Cyclohexan 1:7). Es werden 62 mg (65% d.Th.) eines weißen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, 6H), 1.10 (d, 6H), 1.77 (q, 2H), 1.92 (sep., 1H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (sextett, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.13-6.21 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.
HPLC (Methode 1): R_t = 5.88 min.

Beispiel B-X

11-(Isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-carbaldehyd



1.11 g (2.62 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-IX werden in 52 ml Dioxan vorgelegt und mit 3.3 ml Osmiumtetroxid (2.5 Gew.-%ige Lösung in tert.-Butanol) versetzt. Nach 5 Minuten wird eine Lösung aus 2.8 g (13.07 mmol) Natriumperodat in 26 ml Wasser zugegeben. Es bildet sich eine farblose Suspension. Nach 90 Minuten wird der Ansatz filtriert, der Filterkuchen mit Dichlormethan nachgewaschen und das Filtrat zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der dunkle ölige Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 4:1). Es werden 671 mg (67% d.Th.) eines grünlich-grauen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, 6H), 1.78 (q, 2H), 1.91 (sep., 1H), 2.28 (s, 3H), 4.07-4.12 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 10.35 (s, 1H) ppm.

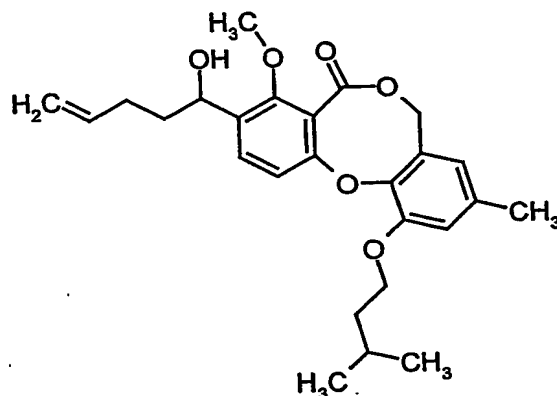
MS (DCI): m/z = 402 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 2): R_t = 5.23 min.

20

Beispiel B-XI

3-(1-Hydroxy-4-pentenyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Zur Herstellung des Grignard-Reagenzes werden 243 mg (10 mmol) Magnesiumspäne vorgelegt, im Vakuum ausgeheizt und nach dem Abkühlen unter Argon mit 2 ml trockenem Diethylether überschichtet. Dann werden einige Tropfen Brommethylcyclopropan hinzugegeben und das Gemisch bis zum Anspringen der Reaktion erwärmt. Die restliche Menge Brommethylcyclopropan [insgesamt 970 μ l (10 mmol)], gelöst in 3 ml Diethylether, wird zugetropft, und das Gemisch anschließend noch 30 Minuten im Ölbad unter Rückfluss erhitzt, bis sich die größte Menge des Magnesiums aufgelöst hat. Nach dem Abkühlen werden von der Grignard-Lösung 160 μ l (ca. 2 eq.) zu einer -78°C kalten Lösung von 60 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-X in 1.6 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 3 Stunden bei -78°C wird die Reaktionslösung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden werden 44 mg (62% d.Th.) der Titelverbindung isoliert.

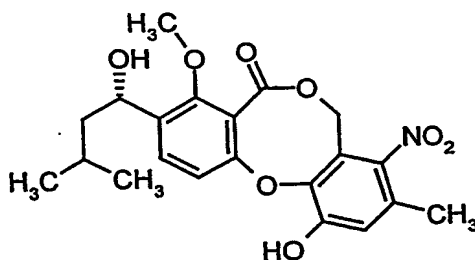
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, 6H), 1.35-2.23 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.98-5.09 (m, 5H), 5.78-5.91 (m, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 423 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

HPLC (Methode 2): R_t = 5.55 min.

Beispiel B-XII

11-Hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-8-nitro-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

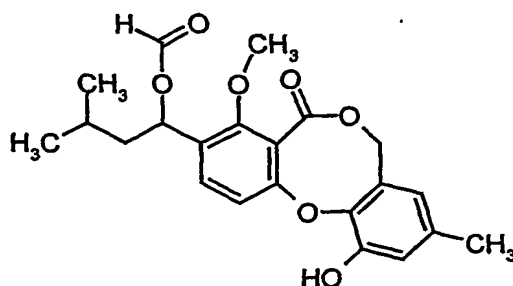


Unter Argon werden 300 mg (0.806 mmol) Penicillide in 30 ml Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Es werden 118 mg (0.886 mmol) Nitroniumtetrafluoroborat zugegeben und unter HPLC-Kontrolle die Temperatur langsam bis auf -20°C gebracht. Es entstehen drei neue Produkte. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 16 mg (5% d.Th.) eines Produktgemisches erhalten, das einem Regioisomeren-Gemisch im Verhältnis 4.3:1 entspricht.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.40-2.02 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.14 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.64 (d, 1H) ppm.
MS (DCI): m/z = 435 (M+NH₄)⁺

Beispiel B-XIII

1-(11-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-yl)-3-methylbutyl-formiat



Unter Argon werden 6 g (16.11 mmol) Penicillide in 24 ml (644 mmol) Ameisensäure gelöst und für eine Stunde auf 40°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:1 → 5:1). Die Produktfraktionen werden im Vakuum eingengt und der Rückstand in Pentan verrührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 5.6 g (86% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.40$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

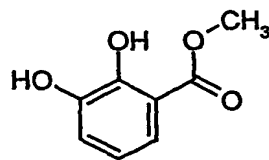
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94\text{--}0.97$ (m, 6H), 1.42–1.87 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.98–5.17 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.07 (s, 1H) ppm.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.86$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 423$ ($\text{M} + \text{Na}$)⁺

Beispiel B-XIV

2,3-Dihydroxybenzoesäuremethylester



2 g (12.98 mmol) 2,3-Dihydroxybenzoesäure werden in 40 ml Methanol suspendiert, mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach insgesamt 36 h unter Rückfluss und zwei weiteren Zugaben von p-Toluolsulfonsäure wird die Reaktionslösung abgekühlt und mit 80 ml Wasser versetzt. Der

Niederschlag wird abgesaugt und mit einem Gemisch aus Methanol und Wasser im Verhältnis 1:2 gewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 1 g (46% d.Th.) Produkt.

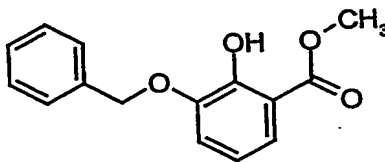
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.95 (s, 3H), 5.64 (s, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 10.87 (s, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 186 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 3.65 min

Beispiel B-XV

Methyl 3-(benzyloxy)-2-hydroxybenzoat



Unter Argon werden 8.4 g (49.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XIV in 100 ml Dimethylformamid vorgelegt und portionsweise mit 2.6 g (109.9 mmol) 60%-igem Natriumhydrid versetzt (exotherme Reaktion). Anschließend werden 6.54 ml (54.95 mmol) Benzylbromid bei 15-20°C zugetropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf ein Gemisch aus Eis und verdünnter Salzsäure gegeben und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Es werden 4.1 g (30% d.Th.) Produkt erhalten.

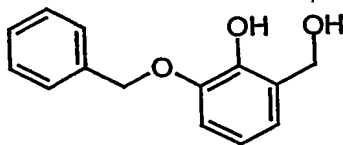
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.95 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.74 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 3H), 10.99 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 281 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.84 min.

Beispiel B-XVI

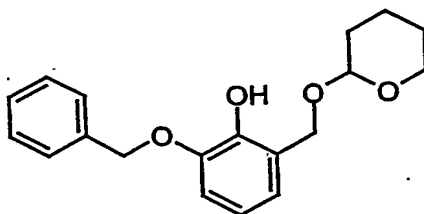
2-(Benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)phenol



- Unter Argon werden 3.9 g (103 mmol) Natriumborhydrid in 25 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Es wird eine Lösung von 6.6 g (26 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XV in 45 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Bei einer Innentemperatur von 50°C werden 16 ml Methanol zugetropft. Nach 2 Stunden wird der Ansatz mit 40 ml Wasser versetzt. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 gestellt, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan). Es werden 4 g (65% d.Th.) Produkt erhalten.
- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (br. t, 1H), 4.74 (br. d, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.77-6.92 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 5H) ppm.
- MS (DCI): m/z = 248 (M+NH₄)⁺
- HPLC (Methode 1): R_t = 4.05 min.

15 Beispiel B-XVII

2-(Benzyloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenol



- Unter Argon werden 2.90 g (12.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XVI in 40 ml Dichlormethan vorgelegt und mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt. Bei -10°C werden innerhalb von 15 Minuten 1.21 ml (13.22 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran zugetropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum

eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 3.83 g (97% d.Th.) Produkt erhalten.

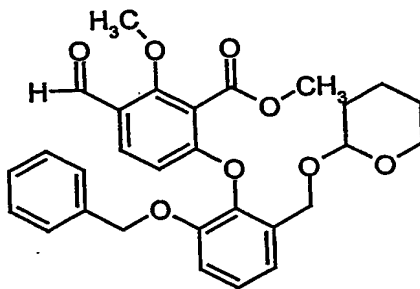
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.52-1.88 (m, 6H), 3.54-3.57 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.75 (br. t, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.32-7.44 (m, 5H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 337 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.87 min.

Beispiel B-XVIII

Methyl 6-{2-(benzyloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy}-3-formyl-2-methoxybenzoat



Unter Argon werden 6.51 g (23.86 mmol) Methyl 6-brom-3-formyl-2-methoxybenzoat [DE-A-4 039 860, Beispiel 5] und 15 g (47.71 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XVII in 380 ml Acetonitril gelöst, mit 3.79 g (59.64 mmol) Kupfer, 4.74 g (59.64 mmol) Kupfer(II)oxid und 8.74 g (71.57 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht auf 80°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz abgekühlt, über Kieselgur abgesaugt und mit Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 8 g (61% d.Th.) Produkt erhalten.

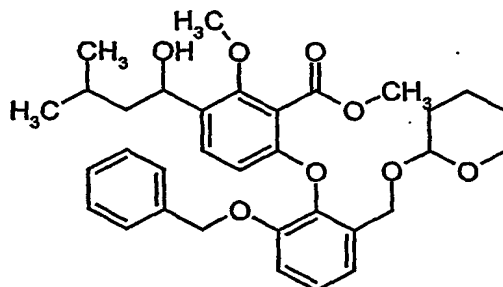
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.41-1.67 (m, 6H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.66 (br. t, 1H), 4.72 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.11-7.26 (m, 7H), 7.71 (d, 1H), 10.21 (s, 1H)

ppm.

MS (DCI): $m/z = 524 (M+NH_4)^+$

Beispiel B-XIX

- 5 Methyl 6-{2-(benzyloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]phenoxy}-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-2-methoxybenzoat



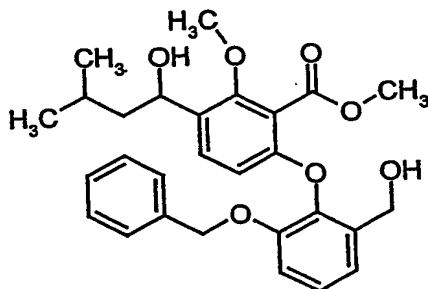
- 10 Unter Argon werden 6 g (11.85 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XVIII in 75 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 11 ml (17.77 mmol) einer 15%-igen Isobutyllithium-Lösung in Heptan
- 15 zugesetzt. Die Temperatur sollte dabei -65°C nicht überschreiten. Nach der Zugabe wird noch 5 Minuten bei -78°C gerührt, dann wird die Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10%-iger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 \rightarrow 100:25). Es werden 4.2 g (63% d.Th.) Produkt erhalten.

- 20 $R_f = 0.22$ (Dichlormethan/Methanol 100:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (dd, 6H), 1.42-1.87 (m, 10H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.52 (dd, 1H), 4.65-4.79 (m, 2H), 4.96-5.10 (m, 3H), 6.34 (d, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 8H) ppm.

Beispiel B-XX

Methyl-6-[2-(benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)phenoxy]-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-
2-methoxybenzoat



5

300 mg (0.531 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XIX werden in einem Gemisch aus 3 ml Eisessig, 1 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Wasser gelöst und für 3 Stunden auf 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird zweimal in Toluol aufgenommen und jeweils wieder im Vakuum eingeeengt. Anschließend wird der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 → 2:1). Es werden 157 mg (62% d.Th.) Produkt erhalten.

10

$R_f = 0.33$ (Dichlormethan/Methanol 100:5)

15

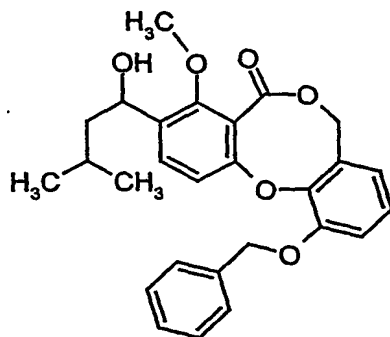
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93\text{--}0.98$ (m, 6H), 1.40–1.80 (m, 3H), 1.82 (d, 1H), 2.77 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 4.98–5.10 (m, 3H), 6.36 (d, 1H), 6.97–7.05 (m, 2H), 7.12–7.30 (m, 7H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 503$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$

Beispiel B-XXI

20

11-(Benzyloxy)-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g]-
[1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 2 g (4.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XX in 15 ml Methanol gelöst, mit 2.33 g (41.62 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und für 7 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 6 N Salzsäure auf pH 1 gestellt und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 12 ml Acetonitril gelöst und mit 4.35 ml (31.21 mmol) Triethylamin versetzt. Diese Lösung wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 10 Stunden unter Argon zu einer 80°C warmen Lösung von 4 g (15.82 mmol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid in 238 ml Acetonitril zudosiert. Nach der Zugabe wird 8 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 2:1). Es werden 1.58 g (85% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

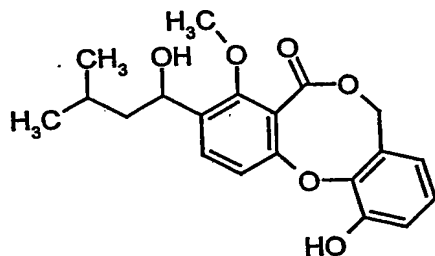
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, 6H), 1.42-1.85 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.11 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.95-7.05 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.49 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos) = 471 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.92$ min.

Beispiel B-XXII

11-Hydroxy-3-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g]-
[1,5]dioxocin-5-on



200 mg (0.446 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXI werden in 25 ml Ethanol
gelöst und mit 200 mg 10%-igem Palladium auf Kohle versetzt. Die Suspension wird
unter Rühren evakuiert, mit Argon belüftet und auf 75°C erhitzt. Bei dieser
Temperatur werden portionsweise 2.5 ml (26.76 mmol) 1,4-Cyclohexadien
zugetropft (0.5 ml alle 30 Minuten). Nach der letzten Zugabe wird eine Stunde bei
75°C nachgeführt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur
filtriert und mit Ethanol eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der
Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 148 mg (93% d.Th.)
Produkt erhalten.

$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

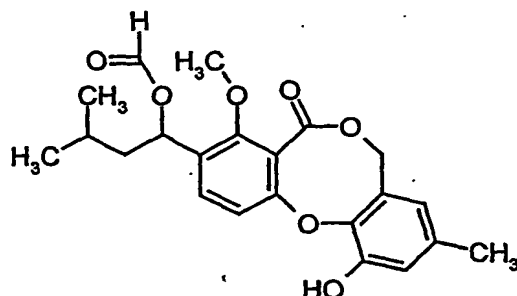
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (t, 6H), 1.42-1.85 (m, 3H), 1.99 (d, 1H), 3.98
(s, 3H), 5.07-5.12 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (t, 1H),
7.03-7.06 (m, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos) = 341 $[(M+H)-H_2O]^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.36$ min.

Beispiel B-XXIII

1-(11-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-yl)-
3-methylbutyl-formiat



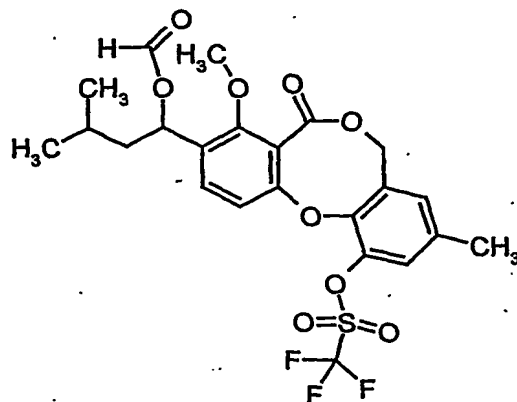
15 g (40.3 mmol) Penicillide werden zusammen mit 80 ml Ameisensäure auf 40°C erwärmt. Nach einer Stunde wird die Reaktionslösung abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1). Es werden 14.6 g (91% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.42-1.90 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.98-5.18 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.38 (br. s, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 8.07 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos) = 423 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Beispiel B-XXIV

9-[1-(Formyloxy)-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat



14 g (34.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXIII werden in 160 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 20 ml (245 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend werden 24 ml (140 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 18 g (97% d.Th.) Produkt erhalten.

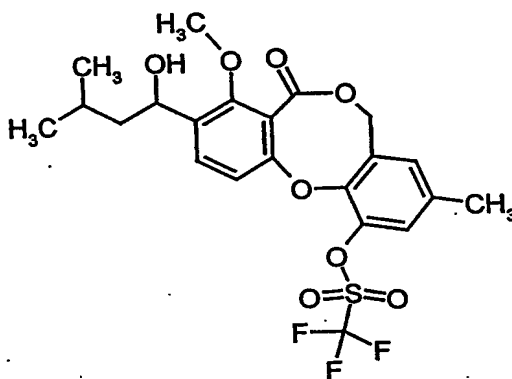
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (dd, 6H), 1.49-1.89 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.11 (q, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.90 (br. d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.14 (br. d, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 555 (M+Na)⁺

15

Beispiel B-XXV

9-[1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat



20

3.7 g (6.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXIV werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 2.5 ml (34.8 mmol) 26%-iger Ammoniaklösung versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und der

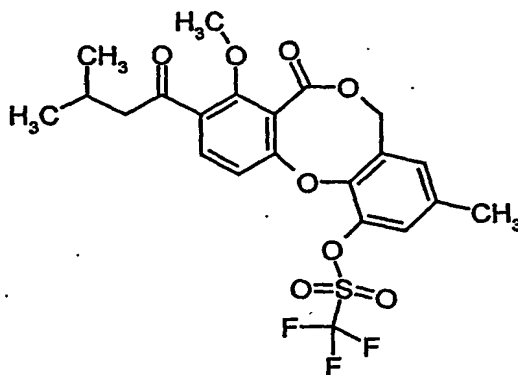
Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es werden 3.5 g (99% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.44-1.85 (m, 3H), 1.95 (br. s, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (br. s, 3H), 6.90 (br. d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.15 (br. d, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 527 ($M+\text{Na}$) $^+$

Beispiel B-XXVI

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl trifluormethansulfonat



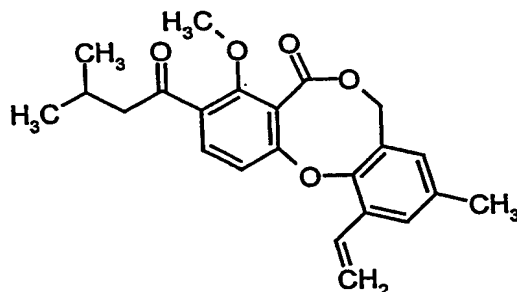
3.63 g (7.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXV werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit 1.5 g (14.4 mmol) basischem Aluminiumoxid und 3.1 g (14.4 mmol) Pyridiniumchlorochromat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und mit 1500 ml Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Es werden 3.3 g (91% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (d, 6H), 2.22 (sep., 1H), 2.35 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.16 (br. s, 2H), 6.92 (br. s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.72 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 520 ($M+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel B-XXVII

4-Methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-11-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-5-on



5 3.1 g (6.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXVI werden in 75 ml Dimethylformamid gelöst und mit 143 mg (0.124 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Durch die Reaktionslösung wird 5 Minuten lang Argon geleitet. Anschließend werden 9.3 ml (30.95 mmol) Tributylvinylzinn zugegeben, der
10 Kolben sofort verschlossen und über Nacht auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 1.89 g (80% d.Th.) Produkt
15 erhalten.

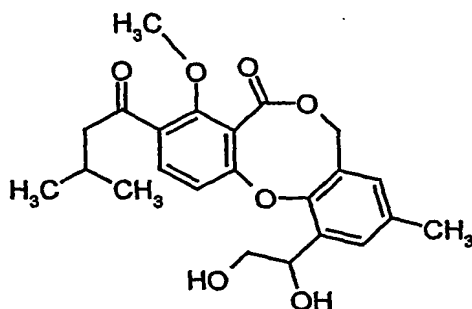
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, 6H), 2.21 (sep., 1H), 2.30 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.11 (br. s, 2H), 5.44 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.18-7.33 (m, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 7.67 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 381 (M+H)⁺

20 HPLC (Methode 1): R_t = 5.51 min

Beispiel B-XXVIII

11-(1,2-Dihydroxyethyl)-4-methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-5H,7H-dibenzo-
[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

1.89 g (4.97 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXVII werden in einem Gemisch aus 30 ml Ethylacetat und 30 ml Acetonitril gelöst. Bei 0°C wird eine Lösung von 78 mg (348 µmol) Ruthenium(III)chlorid-Hydrat und 1.59 g (7.45 mmol) Natriumperiodat in 10 ml Wasser zugetropft. Nach der Zugabe ist die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit 61 ml gesättigter Natriumhydrogensulfit-Lösung versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1 → Ethylacetat). Es werden 1.35 g (66% d.Th.) Produkt erhalten.

15

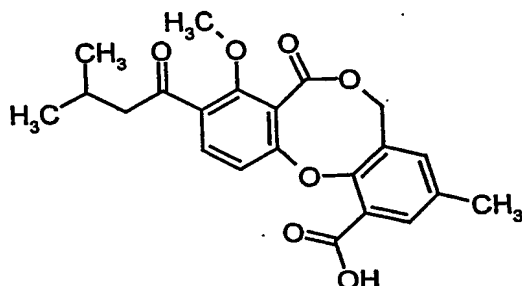
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, 6H), 2.00 (br. s, 1H), 2.21 (sep., 1H), 2.30 (s, 3H), 2.84 (d, 3H), 3.72 (br. s, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.09 (br. dd, 2H), 5.39-5.41 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 7.68 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 432 (M+NH₄)⁺

20

Beispiel B-XXIX

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-carbonsäure

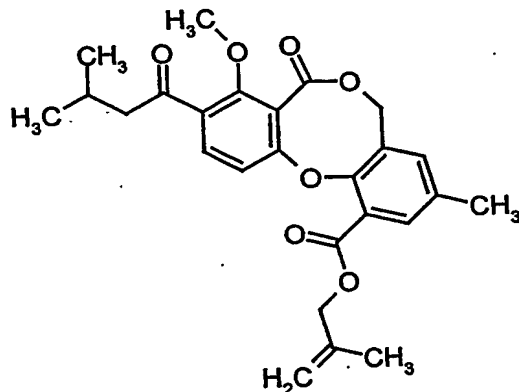


- 200 mg (0.483 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXVIII werden in 2.5 ml Tetrachlorkohlenstoff und 2.5 ml Acetonitril gelöst und mit einer Lösung von 2.2 mg (9.65 μ mol) Ruthenium(III)chlorid-Hydrat und 619 mg (2.9 mmol) Natriumperiodat in 5 ml Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über Nacht kräftig gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit Wasser versetzt (pH 1-2) und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 170 mg (88% d.Th.) Produkt erhalten.
- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 2.22 (sep., 1H), 2.35 (s, 3H), 2.83 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.15 (br. s, 2H), 7.10 (br. s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.85 (br. s, 1H) ppm.
- MS (DCI): m/z = 416 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

15

Beispiel B-XXX

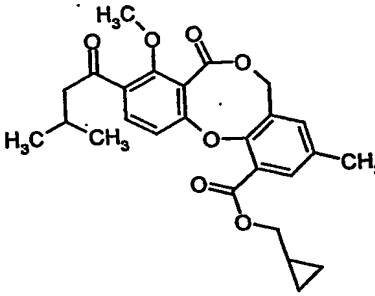
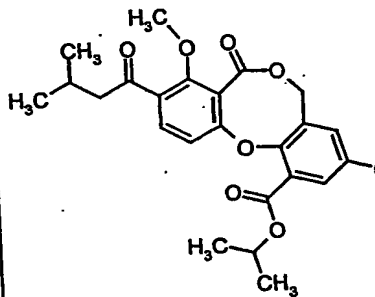
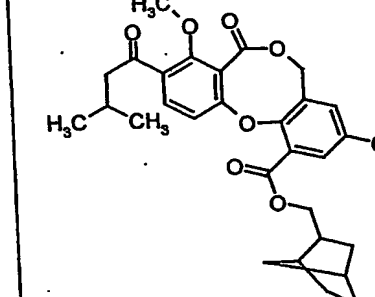
2-Methyl-2-propenyl-8-methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-carboxylat

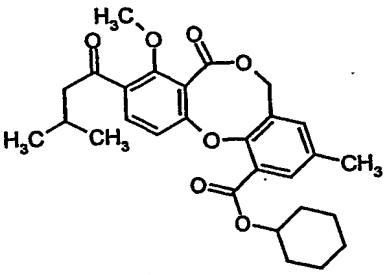
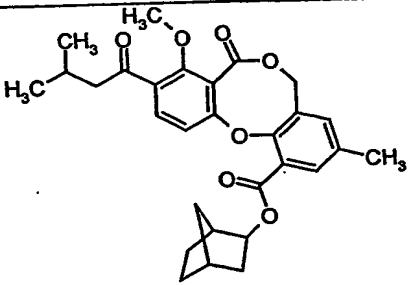
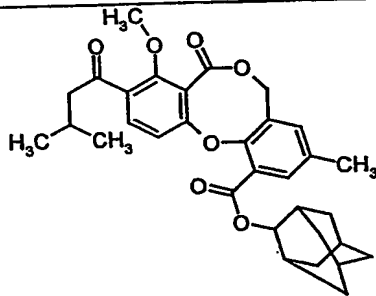


50 mg (126 μmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXIX werden in 3 ml Dichlormethan gelöst und bei -5°C mit 91 mg (1.25 mmol) 2-Methyl-2-propen-1-ol, 19 mg (75.3 μmol) Scandium(III)triflat und 77 mg (627 μmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Nach 30 Minuten bei -5°C wird eine Lösung von 48 mg (250 μmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid in 1 ml Dichlormethan zugegeben. Nach 30 Minuten bei -5°C wird die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird über eine 10 g Kieselgelkartusche filtriert und zuerst zweimal mit 20 ml Dichlormethan, dann einmal mit 10 ml Ethylacetat eluiert. Die entsprechenden Produktfraktionen werden im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird gut im Hochvakuum getrocknet. Es werden 50 mg (88% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, 6H), 1.82 (s, 3H), 2.22 (sep., 1H), 2.33 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.97-5.12 (m, 4H), 7.03 (br. d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm.
MS (ESIpos): m/z = 453 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

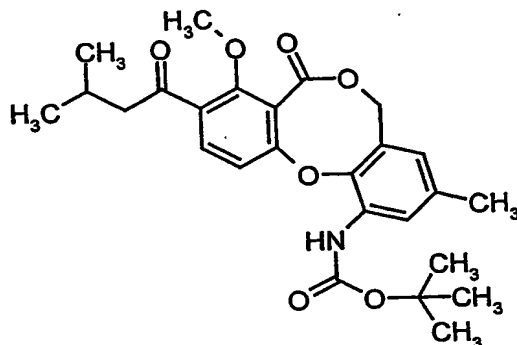
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
XXXI		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.50-0.56 (m, 2H), 0.59-0.65 (m, 2H), 0.96 (d, 6H), 1.23-1.32 (m, 1H), 2.22 (sep., 1H), 2.33 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.13 (br. s, 2H), 7.02 (br. d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (br. d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 453 (M+H) ⁺
XXXII		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.39 (d, 6H), 2.22 (sep., 1H), 2.32 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.11 (br. s, 2H), 5.31 (quintett, 1H), 7.00 (br. d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.54 (br. d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 441 (M+H) ⁺
XXXIII		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.10-2.24 (m, 12H), 2.32 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.22-4.43 (m, 2H), 5.11 (br. s, 2H), 7.01 (br. d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (br. d, 1H), 7.69 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 507 (M+H) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
XXXIV		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (d, 6H), 1.20-2.10 (m, 10H), 2.22 (sep., 1H), 2.33 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.98-5.14 (m, 3H), 7.00 (br. d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (br. d, 1H), 7.70 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H) ⁺
XXXV		LC-MS (Methode 3): R_t = 5.59 min. MS (ESIpos): m/z = 493 (M+H) ⁺
XXXVI		LC-MS (Methode 3): R_t = 6.09 min. MS (ESIpos): m/z = 533 (M+H) ⁺

Beispiel B-XXXVII

8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-
1-carbaminsäure-tert.-butylester



Eine Lösung von 926 mg (2.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXIX sowie
 2.22 ml (23.24 mmol) tert.-Butanol werden zusammen mit 712 μ l (5.11 mmol)
 Triethylamin in 2 ml trockenem Dioxan vorgelegt und anschließend bei
 5 Raumtemperatur mit 678 mg (2.79 mmol) Diphenylphosphorylazid versetzt. Es wird
 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und dann für 5 Stunden unter Rückfluss
 erhitzt. Nach Abkühlen wird das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand in
 5 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird einmal mit 2 ml gesättigter
 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach
 10 Entfernen des Solvens wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet und über
 Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow
 2:1 \rightarrow Ethylacetat). Es werden 548 mg (49% d.Th.) Produkt erhalten.

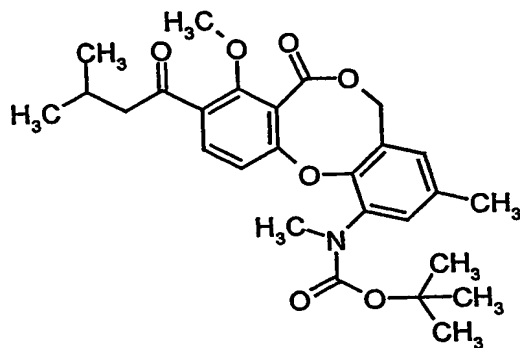
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (d, 6H), 1.57 (s, 9H), 2.10-2.38 (m, 4H), 2.84
 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.1 (br. s, 2H), 6.51 (br. d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (br. d, 1H),
 15 7.35 (br. s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07 (br. d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 487 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 5.49 min.

Beispiel B-XXXVIII

20 8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-
 1-methyl-carbaminsäure-tert.-butylester



Eine Lösung von 253 mg (0.54 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXXVII in 2 ml Tetrahydrofuran wird mit 3 ml Dimethylformamid versetzt und auf 0°C gekühlt. In diese Lösung werden portionsweise 23.7 mg (0.59 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl) eingetragen. Nach 15 Minuten werden 67 µl Iodmethan hinzugefügt. Es wird 16 h gerührt, wobei das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt wird. Anschließend wird das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 ml Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird einmal mit 2 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und

10 filtriert. Nach Entfernen des Solvens wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet und über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 183 mg (70% d.Th.) Produkt erhalten.

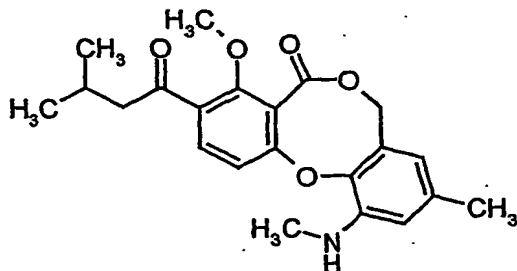
15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, 6H), 1.48 (br. s, 9H), 2.21 (sept, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (d, 2H), 3.23 (br. s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.10 (br. s, 2H), 6.79 (br. s, 1H), 6.87-7.23 (br. m, 2H), 7.66 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 501 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 2): R_t = 5.36 min.

Beispiel B-XXXIX

20 4-Methoxy-9-methyl-3-(3-methylbutanoyl)-11-methylamino-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]dioxocin-5-on



Zu einer eiskühlten Lösung von 148 mg (0.31 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXXVIII in 2.25 ml trockenem Dichlormethan werden unter Argon 0.75 ml Trifluoressigsäure getropft. Die Reaktion wird 60 Minuten im Eisbad gerührt. Anschließend wird das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 0.5 ml Wasser versetzt. Man läßt 5 Minuten nachrühren, filtriert über eine Extrelut-/Kieselgel-Kartusche (Eluens Dichlormethan, dann Ethylacetat) und dampft im Vakuum bis zur Trockne ein. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Chromabond-Kartusche, 10 g Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 100:0 → 40:60). Es werden 94 mg (68% d.Th.) Produkt erhalten.

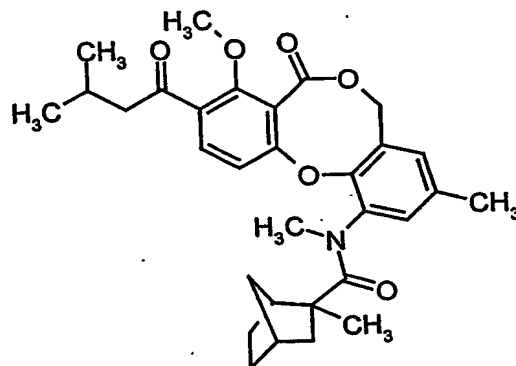
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (d, 6H), 2.21 (sept, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.83 (d, 2H), 2.93 (br. d, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.61 (br. s, 1H), 5.09 (br. s, 2H), 6.15 (br. s, 1H), 6.51 (br. s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.66 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 4.80 min.

Beispiel B-XL

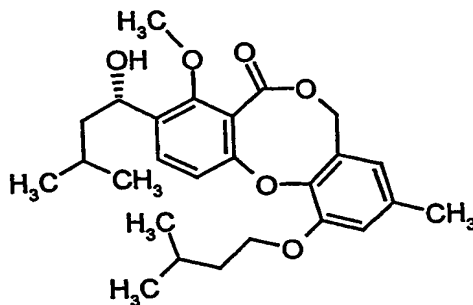
N-[8-Methoxy-3-methyl-9-(3-methylbutanoyl)-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl]-N,2-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



Zu einer eisgekühlten Lösung von 30 mg (0.078 mmol) der Verbindung aus Beispiel
 B-XXXIX in 2.25 ml trockenem Dichlormethan werden unter Argon 22 µl (0.124
 mmol) N,N-Diisopropylethylamin getropft. Anschließend werden 20 mg (0.117
 5 mmol) 2-Methylbicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonylchlorid hinzugefügt. Das Gemisch
 wird 30 Minuten bei dieser Temperatur und danach 260 Minuten bei Raum-
 temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 0.5 ml gesättigter Ammoniumchlorid-
 Lösung hydrolysiert und das Gemisch durch eine Extrelut-/Kieselgel-Kartusche
 10 filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und mittels
 präparativer HPLC gereinigt. Es werden 27 mg (66% d.Th.) Produkt erhalten.
 MS (ESIpos): $m/z = 520 (M+H)^+$, $542 (M+Na)^+$

Beispiel B-XLI

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-
 15 dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



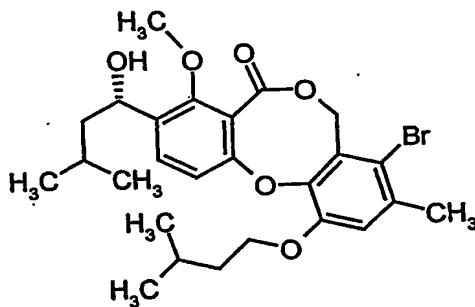
Unter Argon werden 54 g (145 mmol) Penicillide in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C portionsweise mit 6.09 g (152 mmol) 60%-igem Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten wird die Reaktionslösung mit 5.35 g (14.5 mmol) Tetra-n-butylammoniumiodid und 34.7 ml (290 mmol) 3-Methylbutylbromid versetzt und auf 60°C über Nacht erwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Pentan verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum bei 40°C getrocknet. Es werden 50 g (76% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.01 (m, 12H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 4H), 1.90 (quintett, 1H), 1.97 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 460 (M+NH₄)⁺

Beispiel B-XLII

8-Brom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



940 mg (2.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-II werden analog zu Beispiel

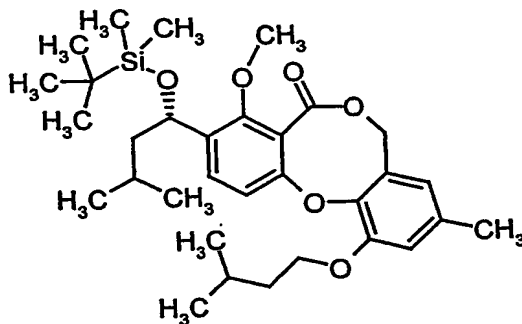
B-XLI umgesetzt. Es werden 711 mg (65% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96-1.00 (m, 12H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.65-1.95 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 5.08 (quintett, 1H), 5.44 (q, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 540 (M+NH₄)⁺

Beispiel B-XLIII

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



5

Unter Argon werden 2 g (4.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLI in 15 ml Dimethylformamid gelöst, mit 923 mg (13.6 mmol) Imidazol und 1.02 g (6.78 mmol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und über Nacht bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 10:1). Es werden 2.12 g (84% d.Th.) Produkt erhalten.

10

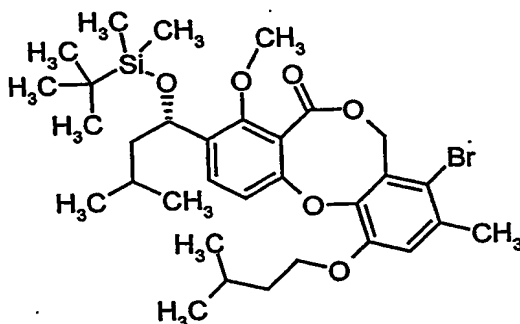
15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = -0.24 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.75-0.96 (m, 21H), 1.10-1.95 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 4.98-5.10 (m, 3H), 6.37 (br. s, 1H), 6.74 (br. s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm.
 MS (ESIpos): m/z = 579 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

20

Beispiel B-XLIV

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-8-brom-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



1370 mg (2.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLII werden analog zu Beispiel B-XLIII umgesetzt. Es werden 1600 mg (96% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.20 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.75-1.02 (m, 21H), 1.18-1.95 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 5.08 (q, 1H), 5.30-5.47 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

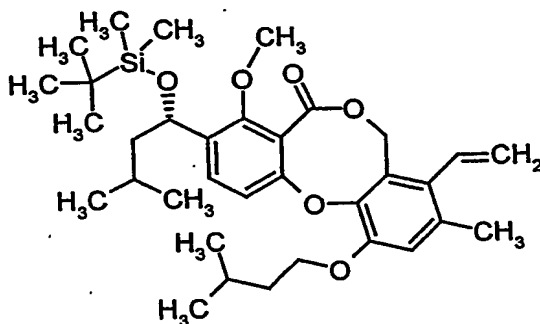
MS (ESIpos): m/z = 657/659 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 8): R_t = 11.05 min.

10

Beispiel B-XLV

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-8-vinyl-11-(isopentyl-oxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



15

Unter Argon werden 503 mg (0.787 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLIV sowie 15.5 mg (0.022 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1,15 ml (3.93 mmol) Tributylvinylzinn versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend unter Argon 16 Stunden lang bei 80°C

gerührt. Die Reaktion wird erneut mit 15.5 mg (0.022 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid versetzt und weitere 16 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 98:2 → 90:10). Es werden 118 mg (26% d.Th.) Produkt erhalten.

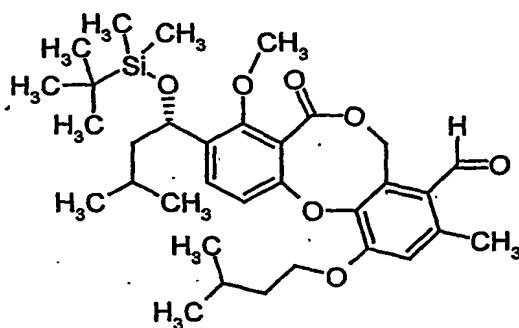
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.19 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.91 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.00 (d, 6H), 1.22-1.36 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.73-1.97 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.89 (dd, 1H), 5.11 (dd, 1H), 5.25 (dd, 2H), 5.51 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 605 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 8): R_t = 10.57 min.

Beispiel B-XLVI

3-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-8-formyl-11-(isopentyl-oxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



125 mg (0.214 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLV werden analog zu Beispiel B-X umgesetzt. Es werden 82 mg (66% d.Th.) Produkt erhalten.

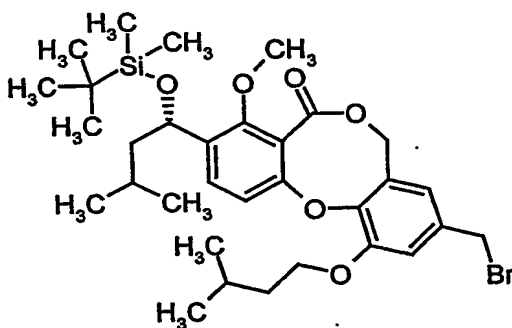
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = -0.17 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.91 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.02 (d, 6H), 1.19-1.36 (m, 2H), 1.06 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 5.11 (dd, 1H), 5.58 (br. s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 10.34 (s, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 607 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 8): $R_t = 8.75$ min.

Beispiel B-XLVII

9-(Brommethyl)-3-((1S)-1-{{tert.-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

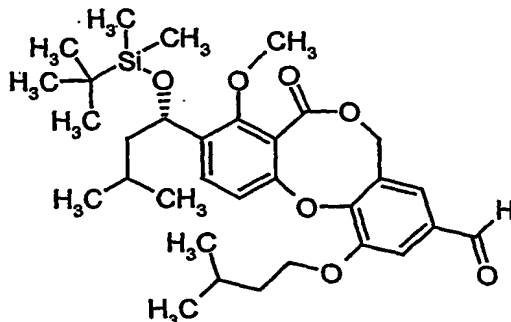


Zu einer auf Rückfluss erhitzten Lösung von 500 mg (0.898 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLVIII in 5 ml Tetrachlormethan werden 224 mg (1.26 mmol) N-Bromsuccinimid und 15 mg (0.090 mmol) 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril gegeben. Nach zwei weiteren Äquivalenten 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril und 6 Stunden unter Rückfluß wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 5:1). Es werden 74 mg (13% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.19$ (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.84-1.00 (m, 21H), 1.18-1.95 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.00-5.11 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

Beispiel B-XLVIII

9-((1S)-1-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylbutyl)-11-(isopentyloxy)-8-methoxy-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-3-carbaldehyd

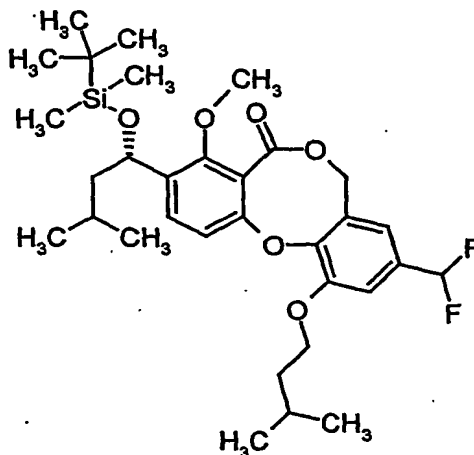


25 mg (214 μ mol) N-Methylmorpholino-N-oxid werden zusammen mit 100 mg gepulvertem Molekularsieb (4A) in 5 ml Acetonitril suspendiert und mit 68 mg (107 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-XLVII, gelöst in 1 ml Acetonitril, versetzt. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über 2 g Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Es werden 52 mg (85% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.18 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.85-1.02 (m, 21H), 1.20-1.95 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 5.04-5.18 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 9.86 (s, 1H) ppm.

Beispiel B-II

3-((1S)-1-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-methylbutyl)-9-(difluormethyl)-11-isopentyloxy)-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



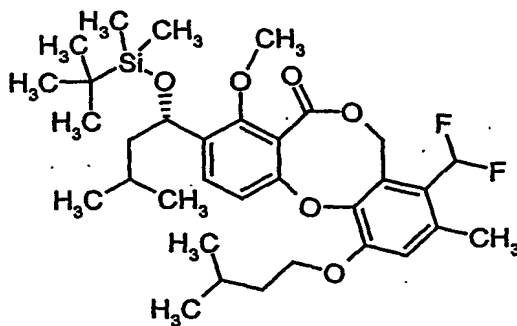
20 mg (35 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-XLVIII werden in 5 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, unter Argon bei 0°C mit 27 μ l (210 μ mol) Diethylamino-schwefeltrifluorid versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird über präparative Dickschicht-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Es werden 16 mg (76% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.21 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.85-1.04 (m, 12H), 1.20-2.00 (m, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 5.01-5.11 (m, 3H), 6.55 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 615 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

15 Beispiel B-L

3-((1S)-1-[[tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-methylbutyl)-8-(difluormethyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



20 60 mg (0.103 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XLVI werden analog zu Beispiel B-IL umgesetzt. Es werden 41 mg (66% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = -0.17 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.91 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.02 (d, 6H), 1.19-1.36 (m, 2H), 1.06 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 5.11 (dd, 1H), 5.58 (br. s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.59

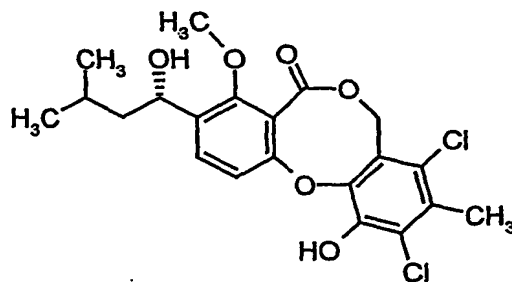
(d, 1H), 10.34 (s, 1H) ppm.

MS (DCI): $m/z = 624$ ($M + NH_4$)⁺

HPLC (Methode 8): $R_t = 8.97$ min.

5 **Beispiel B-LI**

8,10-Dichlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



- 10 1.5 g (4.03 mmol) Penicillide werden in 30 ml Ethanol/Wasser (1:1) vorgelegt, mit 1.18 g (8.86 mmol) N-Chlorsuccinimid und 1.83 g (7.81 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat versetzt, und übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im
- 15 Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1). Es werden 1.23 g (69% d.Th.) Produkt erhalten.

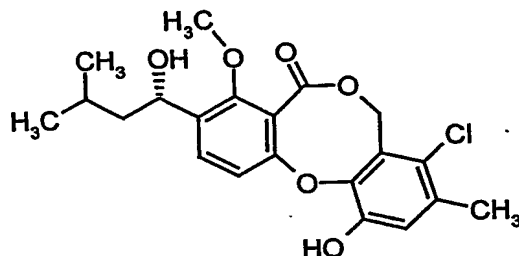
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (t, 6H), 1.44-1.86 (m, 3H), 2.00 (br. s, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.41 (q, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.87 (d, 1H),
- 20 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 464$ ($M + Na$)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.07$ min.

Beispiel B-LII

8-Chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



2.25 g (6.04 mmol) Penicillide werden in 45 ml Ethanol/Wasser (1:1) vorgelegt, mit 847 mg (6.34 mmol) N-Chlorsuccinimid und 1.58 g (5.86 mmol) Eisen(III)chlorid-Hexahydrat versetzt, und übers Wochenende bei Raumtemperatur geführt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 3:1). Es werden 2.21 g (75% d.Th.) Produkt erhalten.

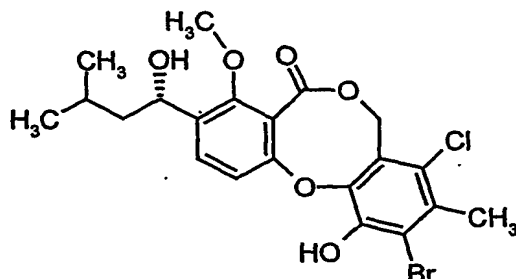
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.86 (m, 3H), 2.04 (br. s, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.35-5.48 (m, 2H), 6.05 (br. s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 429 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 2): R_t = 4.86 min.

Beispiel B-LIII

10-Brom-8-chlor-11-hydroxy-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



320 mg (0.47 ml, 4.42 mmol) tert.-Butylamin werden in 20 ml Toluol gelöst und diese Lösung auf -30°C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 5 Minuten wird eine Lösung von 1.41 g (0.46 ml, 8.85 mmol) Brom in 25 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Dann wird auf -78°C abgekühlt und eine Lösung der Verbindung aus Beispiel B-LII in 25 ml Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird unter kräftigem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt und 4-5 Stunden stehen gelassen. Der Ansatz wird mit 1 M Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch getrennt (Kieselgel, Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 \rightarrow 3:1) und anschließend über präparative HPLC weiter aufgereinigt. Man erhält 791 mg (88% Reinheit, 39% d.Th.) Produkt.

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

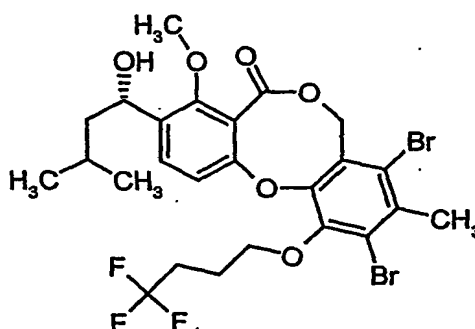
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.62 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): $m/z = 503$ ($\text{M}^+ \text{NH}_4^+$)

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.97$ min.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel B-1**

8,10-Dibrom-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(4,4,4-
 5 trifluorbutoxy)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



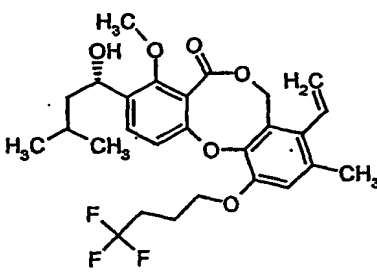
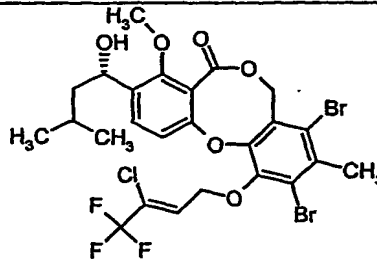
Unter Argon werden 1.06 g (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-I in 14 ml
 Dimethylformamid gelöst und mit 780 mg (2.4 mmol) Cäsiumcarbonat und 480 mg
 10 (2.4 mmol) 1-Brom-4,4,4-trifluorbutan versetzt. Das Reaktionsgefäß wird sofort
 verschlossen und die Mischung bei 60°C gerührt. Nach einer Stunde wird der Ansatz
 abgekühlt und langsam in eiskalte 0.15 N Salzsäure eingebracht; dabei fällt das
 Produkt aus. Nach 20 Stunden wird der Niederschlag abgesaugt und einmal mit
 15 Wasser nachgewaschen. Der Feststoff wird in Dichlormethan aufgenommen, über
 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über eine
 Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat
 20:1 → 6:1). Es werden 906 mg (71% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.52-1.81 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 2.07-
 2.14 (m, 2H), 2.39-2.52 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 5.05-5.13 (m,
 20 1H), 5.42 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 658 (M+NH₄)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 6.15 min.

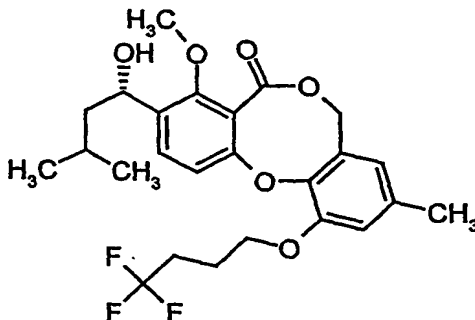
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.91 (t, 6H), 1.39-1.76 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.14 (t, 3H), 2.27-2.39 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.87 (dd, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.47 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.51 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.44 min.
3		MS (EIpos): m/z = 672/674 [M] ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.25 min.

5

Beispiel B-4

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(4,4,4-trifluorobutoxy)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten werden 77 mg (0.40 mmol) 1-Brom-4,4,4-trifluorbutan und eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid zugegeben, und über Nacht auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 1.5 ml Wasser versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und über eine Extrelut NT 3-Kartusche filtriert. Die Kartusche wird dreimal mit je 5 ml Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 93 mg (60% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.39$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

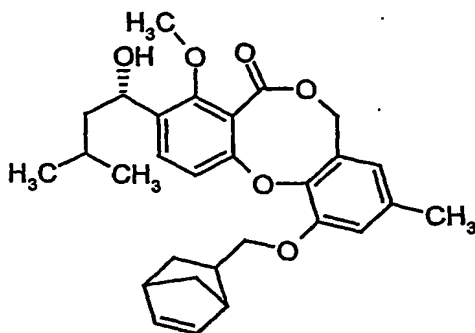
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, 6H), 1.43-1.81 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): $m/z = 505$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.99$ min.

Beispiel B-5

3-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-4-methoxy-9-methyl-11-(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmethoxy)-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Dimethylformamid gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 15 Minuten werden 77 mg (0.40 mmol) 5-Chlormethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-en, eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid sowie 2 Tropfen 18-Krone-6 zugegeben. Anschließend wird 36 Stunden auf 100°C erhitzt. Es werden weitere 57 mg (0.4 mmol) 5-Chlormethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-en hinzugefügt und weitere 16 h bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Solvens befreit. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 28 mg (21% d.Th.) Produkt erhalten.

$R_f = 0.16$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

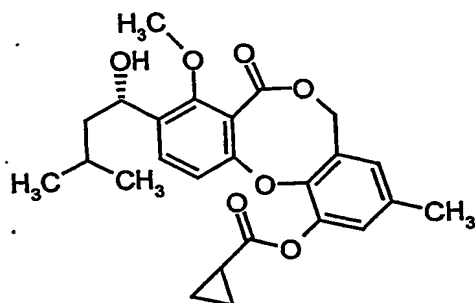
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.30-1.56 (m, 4H), 1.66-1.87 (m, 2H), 1.91-2.07 (m, 2H), 2.26+2.27 (2s, 3H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.89 (br. s, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.60-3.83 (m, 1H), 3.93-4.16 (m, 4H), 5.05-5.16 (m, 4H), 6.00-6.23 (m, 2H), 6.42+6.43 (2s, 1H), 6.73+6.82 (2s, 1H), 6.98+7.01 (2d, 1H), 7.58+7.60 (2d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 501$ (M+Na)⁺

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.73$ min.

Beispiel B-6

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl cyclopropanecarboxylat



5

Unter Argon werden 150 mg (0.40 mmol) Penicillide in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 24 mg (0.60 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) versetzt. Nach 5 Minuten werden 50 mg (0.48 mmol) Cyclopropanecarbonsäurechlorid zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit 1.5 ml Wasser versetzt. Es wird über eine Extrelutkartusche filtriert, mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 3:1). Es werden 141 mg (79% d.Th.) Produkt erhalten.

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.02-1.08 (m, 2H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.65-2.06 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

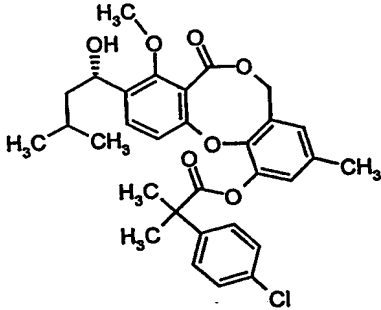
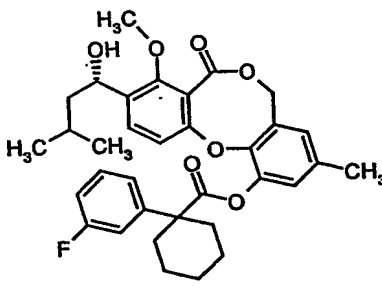
15

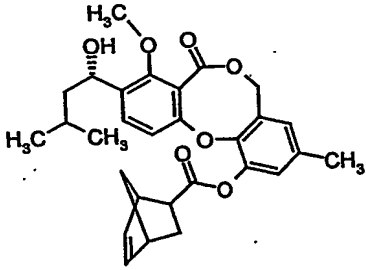
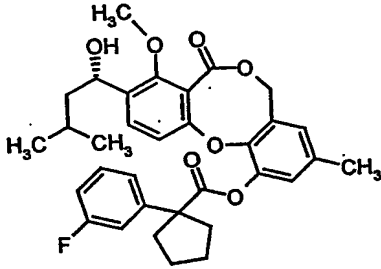
MS (ESIpos): m/z = 463 (M+Na)⁺

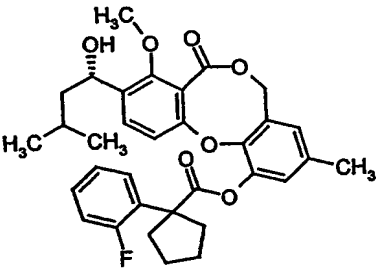
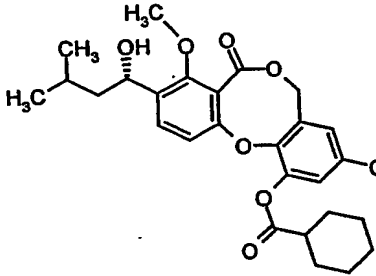
HPLC (Methode 1): R_t = 5.01 min.

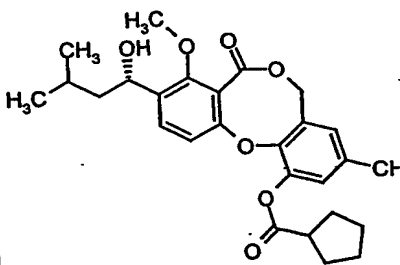
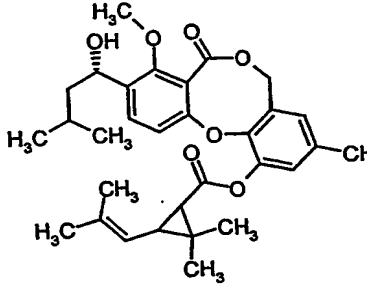
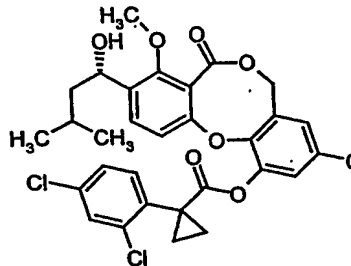
20

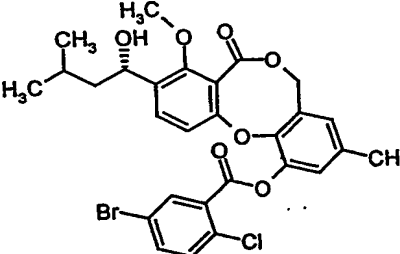
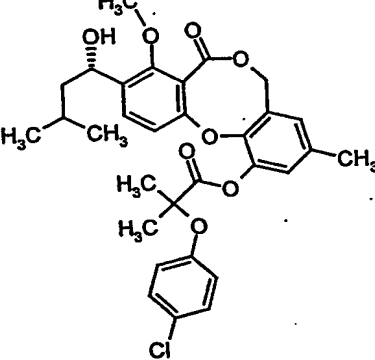
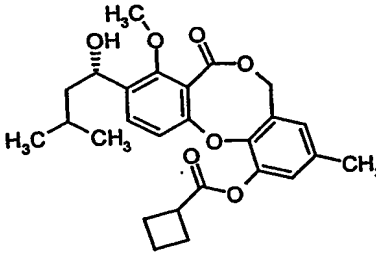
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

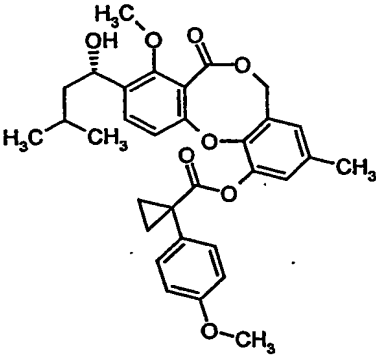
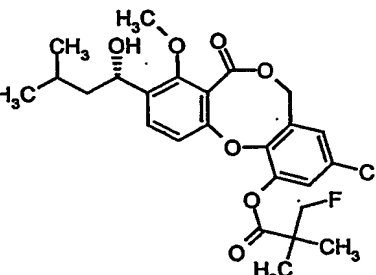
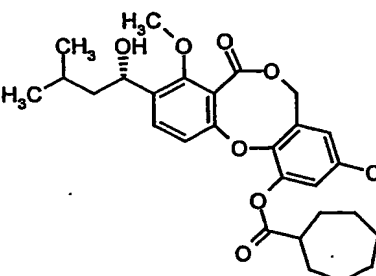
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
7		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.82 (m, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.91 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.53 (d, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.49 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 575 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.55 min.
8		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.92 (m, 12H), 2.23 (s, 3H), 2.61-2.72 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.65-6.70 (m, 3H), 6.87-6.94 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.49 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 599 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.72 min.

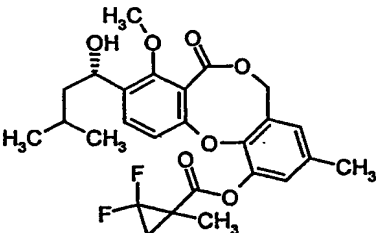
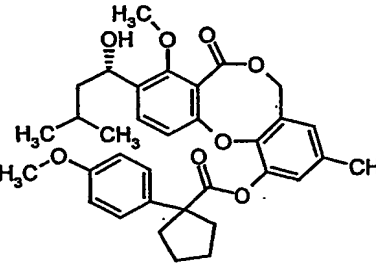
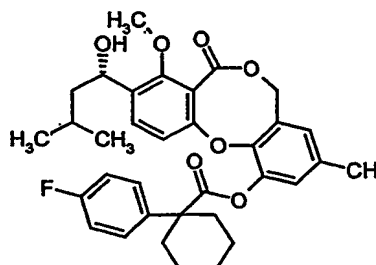
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
9		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.35-2.09 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.05-6.25 (m, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 515 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.29 min.
10		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42-2.07 (m, 10H), 2.22 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.50 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 585 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.58 min.

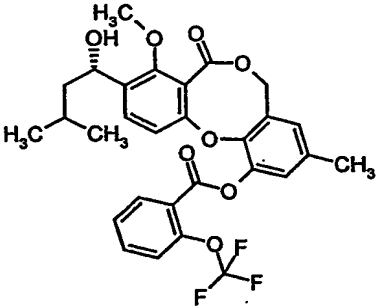
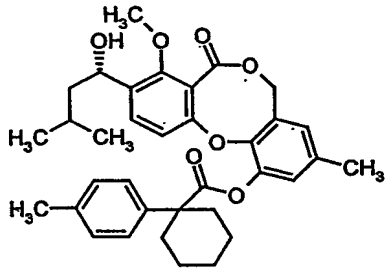
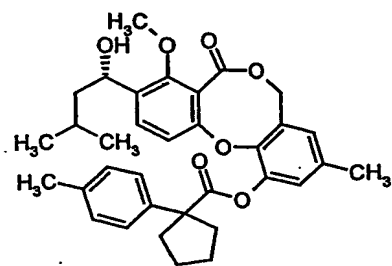
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
11		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.93 (m, 7H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.67-2.79 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.02-7.18 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.43 (dt, 1H), 7.53 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 585 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.52 min.
12		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.25-2.12 (m, 14H), 2.27 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.06-5.10 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 505 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.40 min.

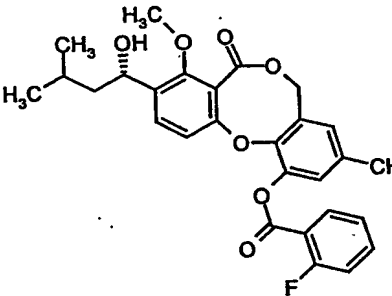
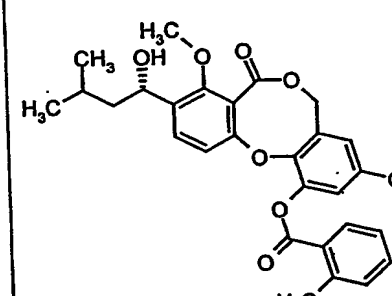
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
13		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.91 (m, 8H), 2.04 (q, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.06-5.10 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 491 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.21 min.
14		¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.90 (m, 6H), 1.08-2.18 (m, 18H), 2.25 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.89 (quintett, 1H), 5.10-5.22 (m, 3H), 6.80-7.12 (m, 3H), 7.60 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 545 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.58 min.
15		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.25-2.00 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.53 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 608 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.81 min.

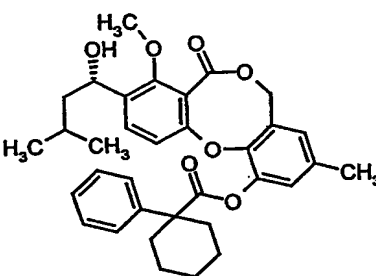
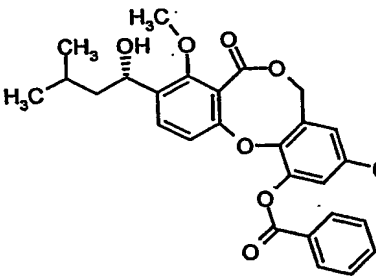
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
16		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (m, 6H), 1.42-1.95 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 608 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.49 min.
17		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-1.91 (m, 4H), 1.77 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.05 (dd, 4H), 7.50 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 591 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.21 min.
18		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.65-2.14 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.56 (m, 4H), 3.46 (quintett, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 477 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.63 min.

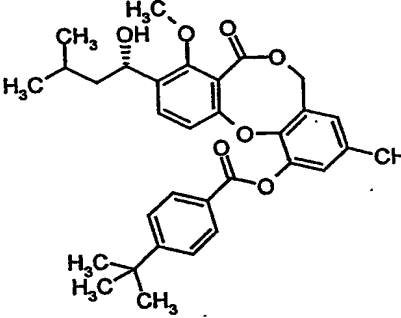
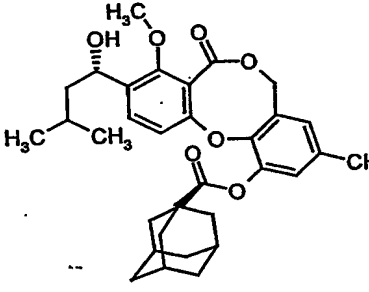
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
19		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.25-1.84 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.52-3.69 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.53 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 569 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.36 min.
20		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (m, 6H), 1.27-1.76 (m, 4H), 1.42 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 497 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.12 min.
21		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (m, 6H), 1.43-1.95 (m, 13H), 2.06 (d, 1H), 1.98-2.20 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.82 (sep., 1H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 519 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.70 min.

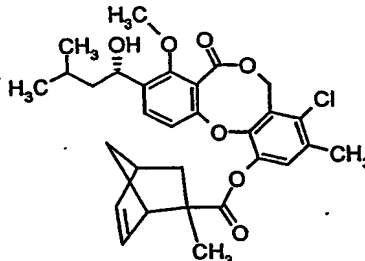
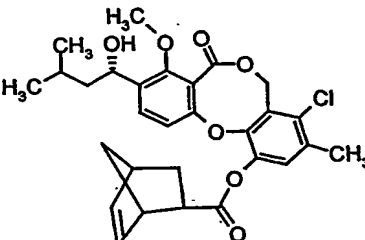
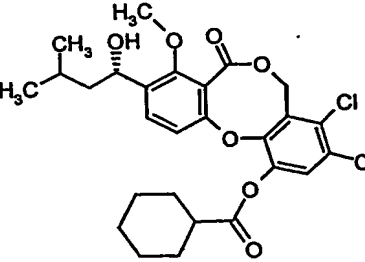
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
22		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.45-1.80 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 513 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.16 min.
23		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.10-2.08 (m, 12H), 2.22 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.00-5.12 (m, 3H), 6.53 (d, 1H), 6.69-6.73 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 597 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.69 min.
24		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.15-1.98 (m, 12H), 2.23 (s, 3H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.00-5.12 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.99 (t, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 599 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.71 min.

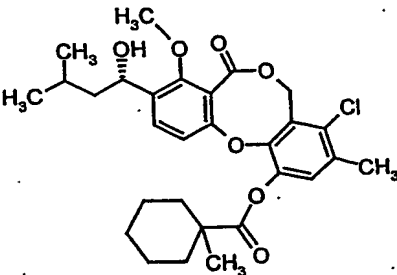
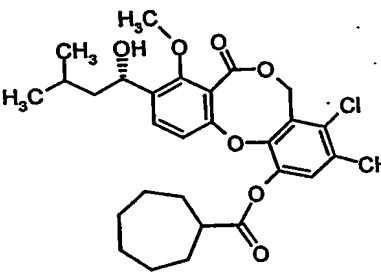
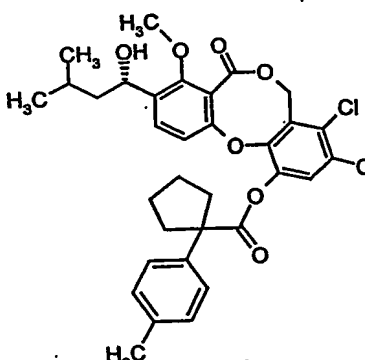
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
25		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (m, 6H), 1.43-1.78 (m, 3H), 1.90 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.80 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.09 (br. s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 583 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.18 min.
26		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.25-1.91 (m, 12H), 2.22 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.41-7.46 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 595 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.68 min.
27		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.43-2.07 (m, 10H), 2.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.46 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 581 (M+H) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.51 min.

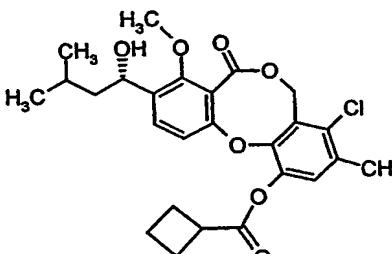
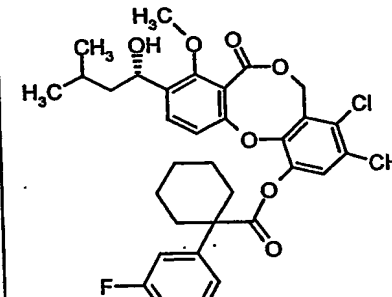
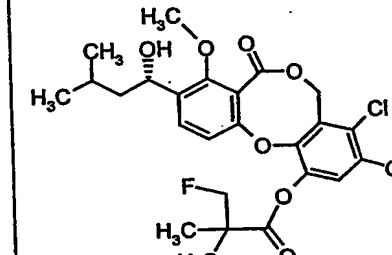
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
28		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (q, 6H), 1.39-1.90 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.18-7.32 (m, 2H), 7.55-7.70 (m, 2H), 8.11-8.19 (m, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R_t = 4.74 min. MS (ESIpos): m/z = 517 (M+Na) ⁺
29		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (q, 6H), 1.39-1.83 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.19-8.26 (m, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R_t = 4.99 min. MS (ESIpos): m/z = 513 (M+Na) ⁺

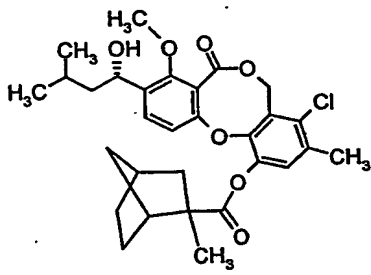
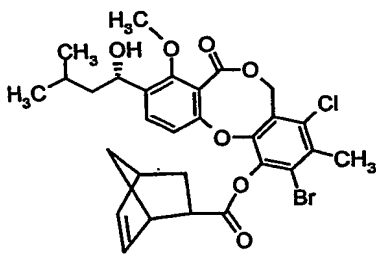
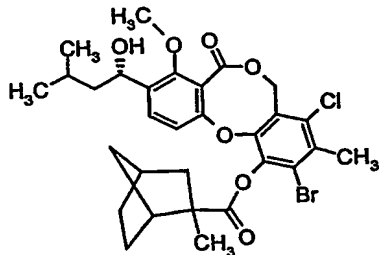
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
30		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.25-1.90 (m, 12H), 2.22 (s, 3H), 2.63-2.74 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.61-6.68 (m, 3H), 7.17-7.36 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H) ppm. LC-MS (Methode 3): R_t = 5.43 min. MS (ESIpos): m/z = 581 (M+Na) ⁺ MS (ESIpos): m/z = 559 (M+H) ⁺
31		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (q, 6H), 1.25-1.82 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.49-7.69 (m, 4H), 8.23-8.28 (m, 2H) ppm. LC-MS (Methode 3): R_t = 4.81 min. MS (ESIpos): m/z = 499 (M+Na) ⁺

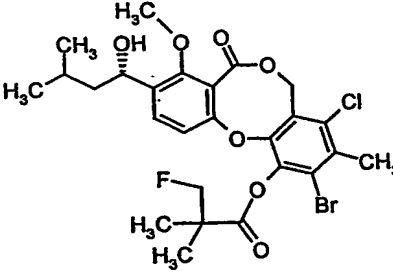
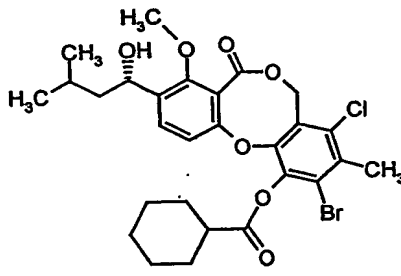
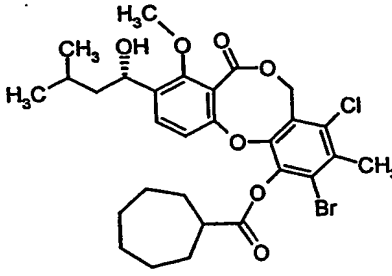
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
32		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.96 (q, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.25-1.82 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.03- 5.12 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 4H), 8.18 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R _t = 5.46 min MS (ESIpos): m/z = 515 (M-OH) ⁺
33		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.40-1.75 (m, 2H), 1.76 (s, 8H), 2.09 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.00- 5.15 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R _t = 5.59 min. MS (ESIpos): m/z = 517 (M-OH) ⁺

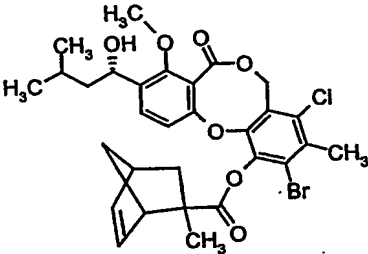
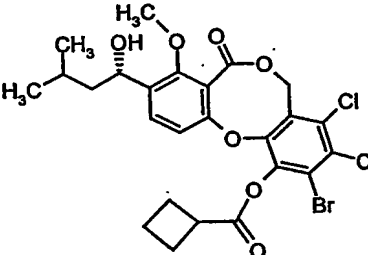
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
34		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42-1.80 (m, 10H), 2.31 (2s, 3H), 2.91-3.21 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.10-6.21 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 558 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.6, 5.7 min.
35		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42-1.80 (m, 8H), 2.31 (2s, 3H), 2.91-3.21 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.02-6.25 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 549 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.4 min.
36		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-2.28 (m, 14H), 2.31 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 534 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.6 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
37		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-2.28 (m, 17H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 548 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.7 min.
38		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-2.28 (m, 16H), 2.31 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.02 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 548 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.7 min.
39		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.41-2.10 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.48 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 615 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.0 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
40		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-2.28 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 506 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.3 min
41		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.20-1.89 (m, 12H), 2.29 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 3H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 633 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.2 min
42		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.29-1.90 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.02 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 531 (M+Na) ⁺

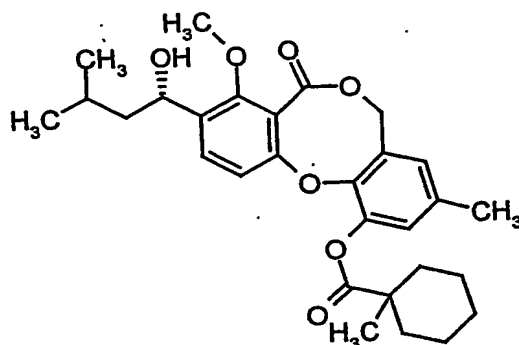
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
43		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.19-1.89 (m, 17H), 1.95 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.75 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 565 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.9 min
44		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.39-2.66 (m, 11H), 3.00 (m, 1H), 3.32-3.52 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 6.08-6.21 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 622 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.0, 6.1 min.
45		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.20-1.90 (m, 12H), 2.30-2.83 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 638 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.52, 6.60 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
46		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.63-1.88 (m, 3H), 1.90 (d, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 604 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.3 min.
47		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.40-1.88 (m, 13H), 1.90 (d, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 612 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.3 min.
48		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.47-2.00 (m, 16H), 2.52 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 631 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.4 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
49		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.18-1.79 (m, 11H), 2.52 (s, 3H), 2.62-2.80 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 6.16 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 637 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.8 min.
50		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.61-2.49 (m, 9H), 2.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 584 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.4 min.

Beispiel B-51

5 9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 1-methylcyclohexanecarboxylat



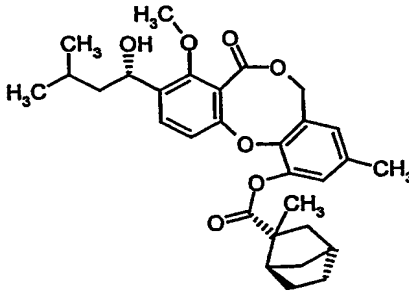
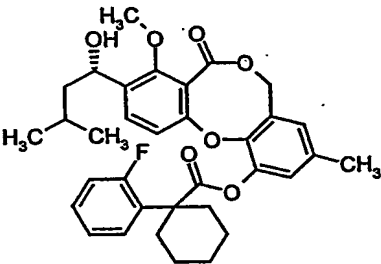
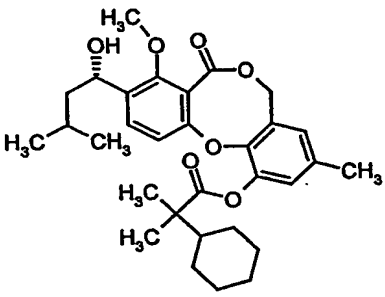
Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 60 µl (0.40 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 65 mg (0.40 mmol) 1-Methylcyclohexancarbonsäurechlorid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 1 ml Wasser und 5 Tropfen 1 N Salzsäure versetzt, mit 5 ml Ethylacetat verdünnt und über eine Extrelutkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 40 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 97 mg (73% d.Th.) Produkt erhalten.

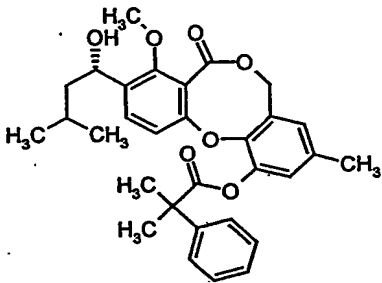
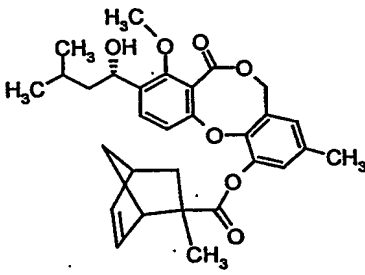
$R_f = 0.51$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

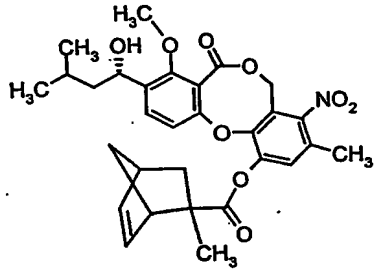
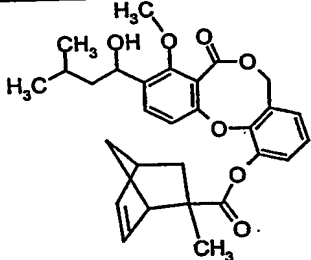
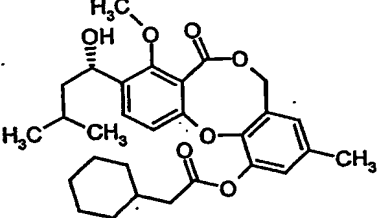
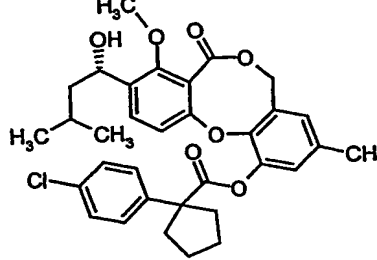
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, 6H), 1.25-1.84 (m, 14H), 1.90-1.96 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

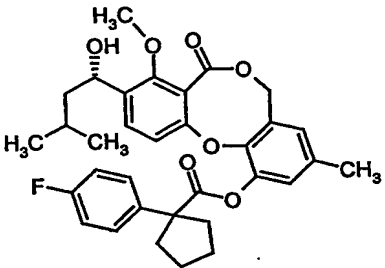
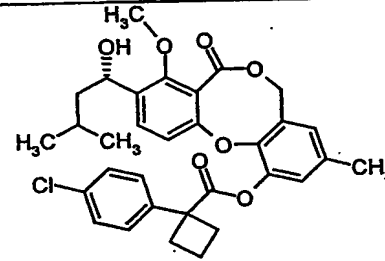
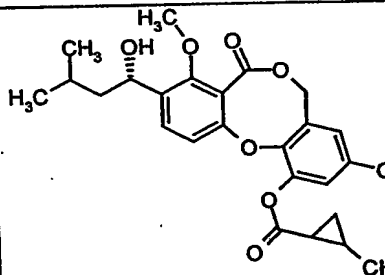
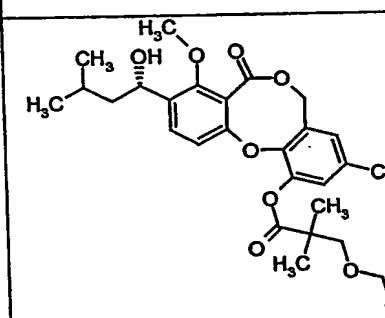
MS (ESIpos): $m/z = 519$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

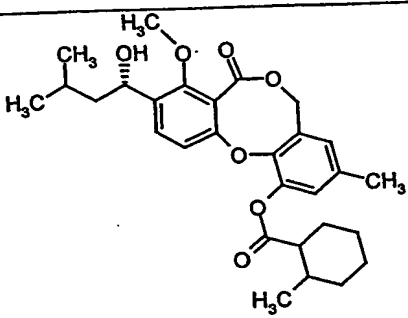
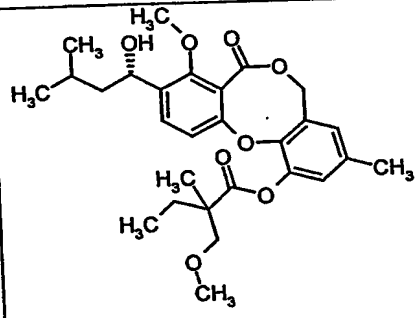
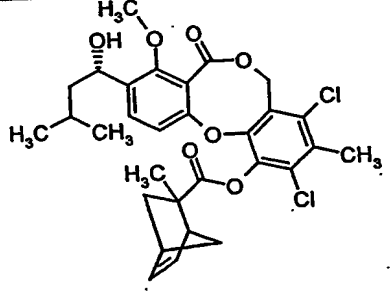
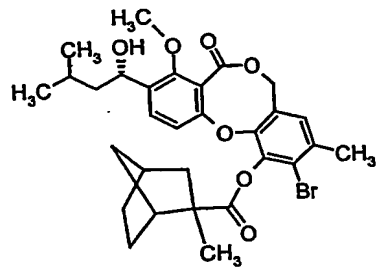
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

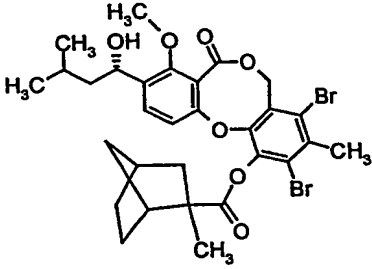
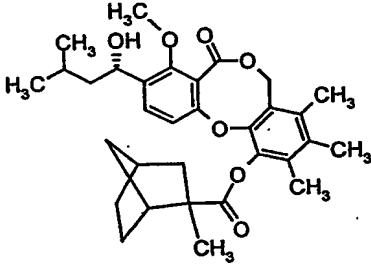
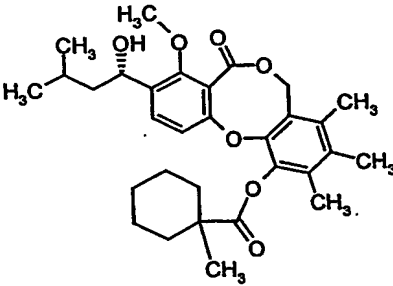
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
52		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.14-1.60 (m, 12H), 1.64-1.96 (m, 4H), 2.27 (s, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 530 (M+H) ⁺
53		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.38-2.07 (m, 12H), 2.25 (s, 3H), 2.54 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 2H) ppm. HPLC (Methode 2): R _t = 5.64 min.
54		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.07-1.25 (m, 5H), 1.28 (s, 6H), 1.44-1.93 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 546 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.00 min.

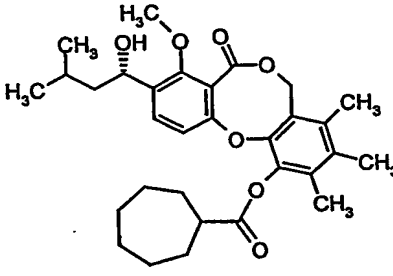
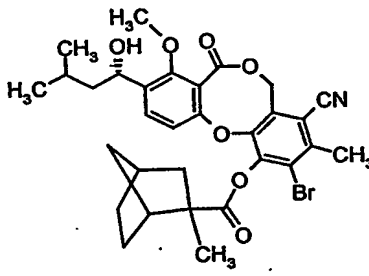
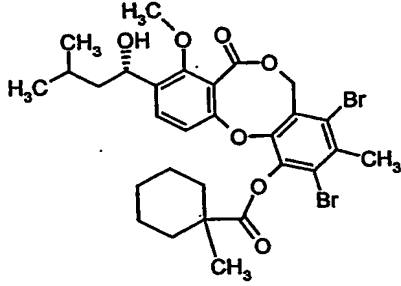
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
55		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.95 (m, 4H), 1.76 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 3H), 6.66-6.69 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 3H) ppm. MS (DCI): m/z = 536 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.45 min.
56		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.33+1.67 (2s, 3H), 1.45-1.88 (m, 6H), 1.92 (br. s, 1H), 2.26+2.28 (2s, 3H), 2.62+2.10 (2dd, 1H), 2.90+3.0 (2s, 1H), 3.28+3.49 (2s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.13 (m, 3H), 6.11-6.22 (m, 1H), 6.24-6.33 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.82-6.97 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 529 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.54, 5.61 min.

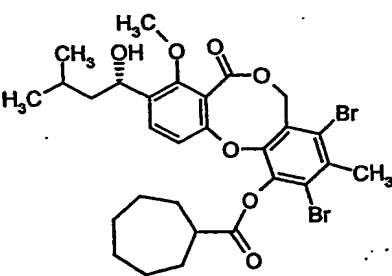
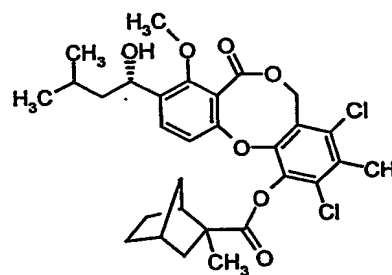
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
57		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.92 (t, 6H), 1.20-1.85 (m, 9H), 1.90 (br. s, 1H), 2.25 (dd, 3H), 2.52+2.01 (2dd, 1H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.85-3.19 (m, 1H), 3.89+3.91 (2s, 3H), 4.93-5.08 (m, 3H), 6.02-6.26 (m, 2H), 6.80-7.02 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 574 (M+Na) ⁺
58		R _f (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) = 0.25 HPLC (Methode 1): R _t = 5.41, 5.47 min.
59		LC-MS (Methode 3): R _t = 5.36 min. MS (ESIpos): m/z = 497 (M+H) ⁺
60		LC-MS (Methode 3): R _t = 5.60 min. MS (ESIpos): m/z = 579 (M+H) ⁺

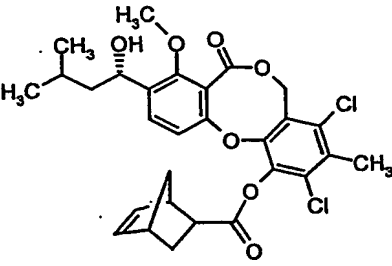
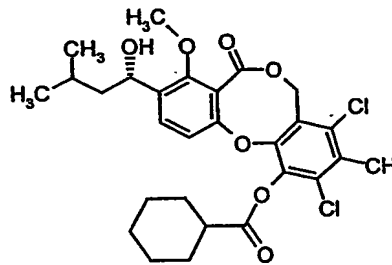
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
61		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.44-2.06 (m, 10H), 2.22 (s, 3H), 2.80-2.92 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.00-5.12 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.99 (t, 2H), 7.45-7.49 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 585 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.44 min.
62		LC-MS (Methode 3): R _t = 5.45 min. MS (ESIpos): m/z = 565 (M+H) ⁺
63		LC-MS (Methode 3): R _t = 4.83 min. MS (ESIpos): m/z = 455 (M+H) ⁺
64		LC-MS (Methode 3): R _t = 5.04 min. MS (ESIpos): m/z = 501 (M+H) ⁺

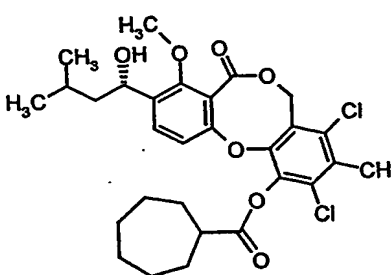
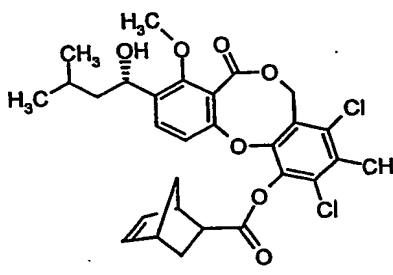
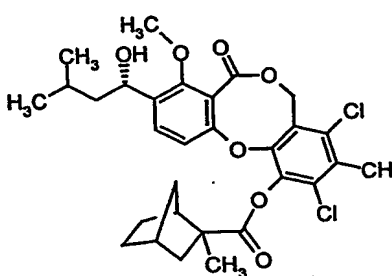
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
65		LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.40$ min. MS (ESIpos): $m/z = 497 (M+H)^+$
66		LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.00$ min. MS (ESIpos): $m/z = 501 (M+H)^+$
67		MS (DCI): $m/z = 593 (M+NH_4)^+$ HPLC (Methode 1): $R_t = 6.16, 6.31$ min.
68		1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.98$ (dd, 6H), 1.10-1.89 (m, 13H), 2.02 (br. s, 1H), 2.20-2.85 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.00-5.11 (m, 3H), 6.84 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): $m/z = 606 (M+NH_4)^+$

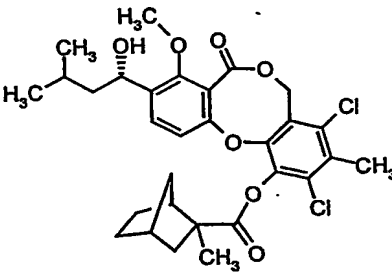
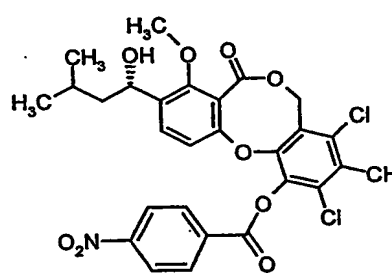
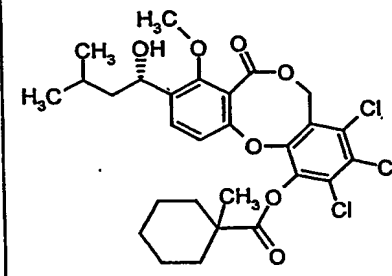
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
69		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.10-1.98 (m, 14H), 2.20-2.85 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.33-5.48 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. HPLC (Methode 2): R_t = 6.48, 6.57 min.
70		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.05-1.88 (m, 14H), 2.01-2.80 (m, 12H), 3.99 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.15-5.31 (m, 2H), 6.95+6.92 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 554 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.95 min.
71		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.20-1.88 (m, 12H), 2.01-2.80 (m, 14H), 3.99 (s, 3H), 5.04 (m, 1H), 5.30 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 542 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.88 min.

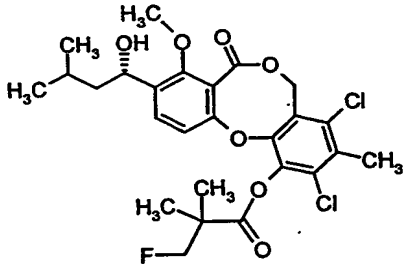
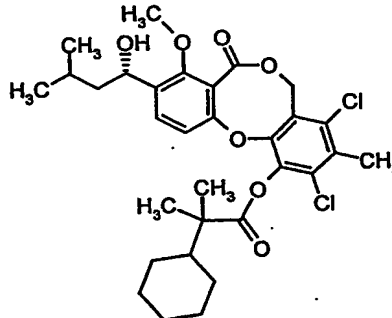
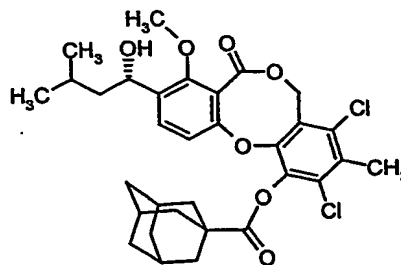
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
72		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.21-2.28 (m, 25H), 2.84 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 542 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.90 min.
73		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.10-1.97 (m, 14H), 2.26-2.82 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.37 (m, 2H), 6.90+6.95 (d, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 629/631 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.98, 6.05 min.
74		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.10-1.97 (m, 14H), 2.26-2.82 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.37 (m, 2H), 6.90+6.95 (d, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 629/631 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.98, 6.05 min.

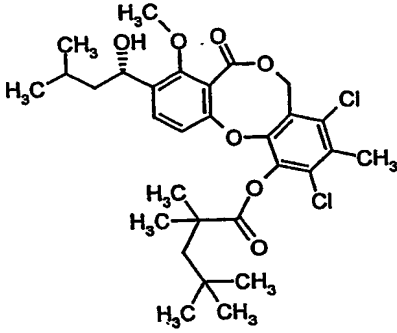
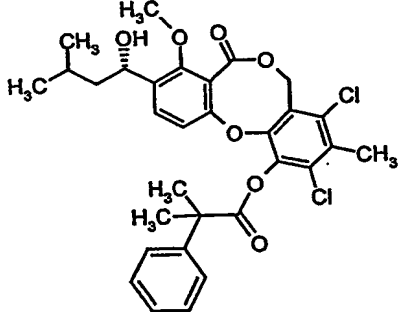
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
75		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.20-2.04 (m, 14H), 2.13-2.27 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.43 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 672 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.57 min.
76		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.12-1.88 (m, 13H), 1.92 (br. s, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.50-2.61/2.76-2.81 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.30-5.51 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 577 (M) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 6.52, 6.64 min.

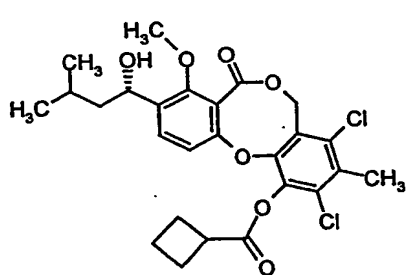
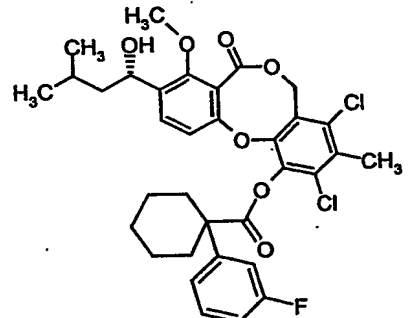
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
77		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.35-1.90 (m, 6H), 1.95 (d, 1H), 2.01-2.16 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.98 (br. s, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.48 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.16 (m, 1H), 5.33-5.50 (m, 2H), 6.03-6.12 (m, 1H), 6.18-6.26 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 583 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.96 min.
78		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.25-1.90 (m, 11H), 1.93 (d, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.53-2.82 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.15 (m, 1H), 5.30-5.51 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 573 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 6.20 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
79		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.36-2.07 (m, 12H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.80-2.96 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (dd, 1H), 5.29-5.51 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 587 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 6.68 min.
80		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.39-1.88 (m, 5H), 1.93 (d, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.59-2.70 (m, 1H), 3.01 (br. s, 1H), 3.37 (br. s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.03-5.18 (m, 1H), 5.35-5.48 (br. s, 2H), 6.13-6.25 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 583 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 6.08 min.
81		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.17-1.88 (m, 13H), 1.92 (br. s, 1H), 2.21 (d, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.30-5.51 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
82		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.08 (dd, 1H), 1.16-1.35 (m, 3H), 1.42-1.88 (m, 10H), 2.30 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (dd, 1H), 5.30- 5.51 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.
83		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.40-1.86 (m, 3H), 1.91 (br. s, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.38-5.53 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.35-8.49 (m, 4H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 607 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.73 min.
84		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.25-1.89 (m, 14H), 1.92 (d, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.29-5.51 (br. s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 582 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.48 min.

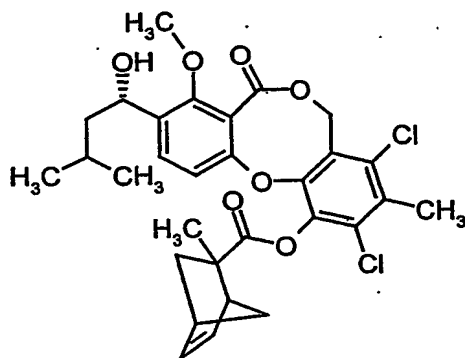
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
85		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.45-1.88 (m, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.90 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.51 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.30-5.49 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 560 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.63 min.
86		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.05-1.36 (m, 11H), 1.43-1.92 (m, 10H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.30-5.48 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 610 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 7.18 min.
87		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.43-1.88 (m, 10H), 1.91 (br. s, 1H), 2.08-2.18 (m, 9H), 2.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.10 (dd, 1H), 5.29-5.49 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 620 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 7.23 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
88		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.46-1.88 (m, 5H), 1.48 (s, 6H), 1.92 (br. s, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.12 (m, 1H), 5.30- 5.47 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 598 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.82 min.
89		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.88 (m, 9H), 1.92 (br. s, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.37 (dd, 2H), 6.55 (d, 1H), 7.18- 7.32 (m, 3H), 7.46-7.53 (m, 3H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 604 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.02 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
90		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.87 (m, 3H), 1.91 (br. s, 1H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.49-2.62 (m, 2H), 3.54 (quintett, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.39 (dd, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 540 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.79 min.
91		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.28-2.01 (m, 12H), 2.40 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.33 (dd, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.79-6.89 (m, 1H), 7.18-7.37 (m, 3H), 7.49 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 662 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 6.63 min.

Beispiel B-92 und Beispiel B-93

2,4-Dichlor-9-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl 2-methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat
(Diastereomer I und II)



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-51 aus 73 mg (165 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-LI. Das erhaltene Diastereomerengemisch wird nach Vorreinigung über eine Extrelut-/Kieselgelkartusche chromatographisch getrennt [Säule: Kromasil 100 C18, 5 μ M, 20 mm x 250 mm; Eluent: Wasser/Acetonitril 20:80; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm]. Es werden 32 mg (33% d.Th.) des reinen Diastereomers I (*Beispiel B-92*) sowie 33 mg (34% d.Th.) des reinen Diastereomers II (*Beispiel B-93*) erhalten, deren Konfiguration nicht bestimmt wurde.

10 Diastereomer I:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.92-1.03 (m, 6H), 1.45-1.90 (m, 10H), 2.07-2.32 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.55-3.04 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.06-5.58 (m, 3H), 6.10-6.39 (m, 2H), 6.83-6.91 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 1H) ppm.

R_t = 8.63 min. [Säule: Kromasil 100 C18, 5 μ M, 4 mm x 250 mm; Eluent: Wasser/Acetonitril 20:80; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm].

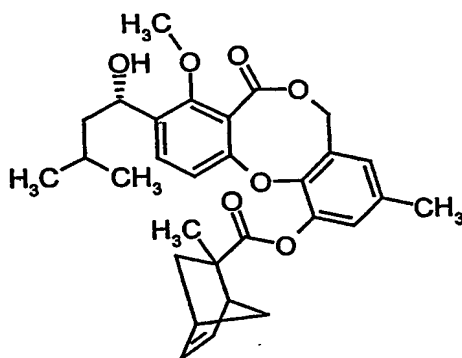
15 Diastereomer II:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.96-1.00 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.47-1.88 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 3.33 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.08 (dd, 1H), 5.22-5.58 (m, 2H), 6.14-6.17 (m, 1H), 6.28-6.31 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm.

R_t = 9.78 min. [Säule: Kromasil 100 C18, 5 μ M, 4 mm x 250 mm; Eluent: Wasser/Acetonitril 20:80; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm].

Beispiel B-94 und Beispiel B-95

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-
[1,5]-dioxocin-1-yl 2-methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat
(Diastereomer I und II)



10

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-51 aus 120 mg (320 μ mol) Penicillide. Der Rückstand nach Aufarbeitung wird über präparative HPLC vorgereinigt. Das erhaltene Diastereomerengemisch (= Beispiel B-56) wird chromatographisch getrennt [Säule: Kromasil, 20 mm x 250 mm; Eluent: Wasser/Acetonitril 30:70; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm]. Es werden 5 mg (3% d.Th.) des reinen Diastereomers I (*Beispiel B-94*) sowie 13 mg (8% d.Th.) des reinen Diastereomers II (*Beispiel B-95*) erhalten, deren Konfiguration nicht bestimmt wurde.

15

Diastereomer I:

R_t = 12.63 min. [Säule: Kromasil; Eluent: Wasser/Acetonitril 35:65; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm].

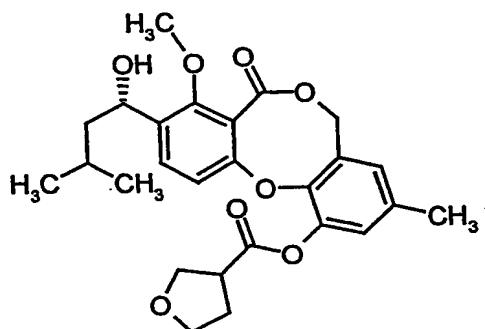
Diastereomer II:

R_t = 11.32 min. [Säule: Kromasil; Eluent: Wasser/Acetonitril 35:65; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 210 nm].

20

Beispiel B-96 und Beispiel B-97

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-
[1,5]-dioxocin-1-yl tetrahydro-3-furancarboxylat
(Diastereomer I und II)



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-51 aus 100 mg (270 μ mol) Penicillide. Das erhaltene Diastereomerengemisch wird nach einer Vorreinigung über präparative HPLC chromatographisch getrennt [Säule: Daicel Chiralpak AD, 20 mm x 250 mm; Eluent: Isohexan/Ethanol 85:15; Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 30°C; Detektion: 220 nm]. Es werden 26 mg (20% d.Th.) des reinen Diastereomers I (*Beispiel B-96*) sowie 28 mg (22% d.Th.) des reinen Diastereomers II (*Beispiel B-97*) erhalten, deren Konfiguration nicht bestimmt wurde.

Diastereomerengemisch:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 2H), 1.95 (d, 1H), 2.22-2.47 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.83-3.99 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.08-4.21 (m, 2H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 488 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Diastereomer I:

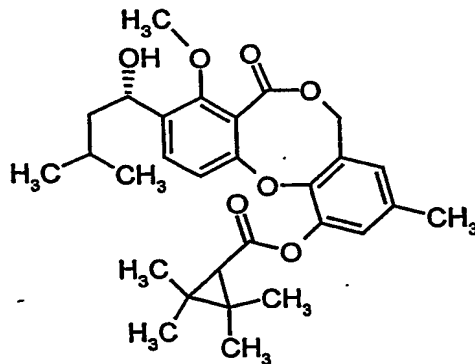
R_t = 14.41 min. [Säule: Daicel Chiralpak; Eluent: Isohexan/Ethanol 85:15; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 220 nm].

Diastereomer II:

R_t = 16.79 min. [Säule: Daicel Chiralpak; Eluent: Isohexan/Ethanol 85:15; Fluss: 1 ml/min; Temperatur: 40°C; Detektion: 220 nm].

Beispiel B-98

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarboxylat



5

Unter Argon werden 172 mg (1.21 mmol) 2,2,3,3-Tetramethylcyclopropanecarbonsäure in 2 ml Dichlormethan und einer katalytischen Menge Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 0.14 ml (1.61 mmol) Oxalylchlorid zugetropft (gegebenenfalls unter Kühlung) und eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt. In einem zweiten Kolben werden unter Argon 150 mg (0.40 mmol) Penicillide in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C portionsweise mit 19 mg (0.48 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten wird das Reaktionsgemisch zum vorbereiteten Säurechlorid gegeben und bei Raumtemperatur 1.5 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Dichlormethan verdünnt, mit 1 ml Wasser versetzt und über eine Extrelutkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 → 5:1). Es werden 108 mg (54% d.Th.) Produkt erhalten.

15

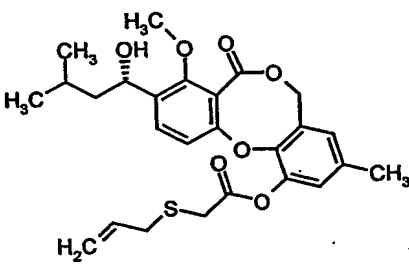
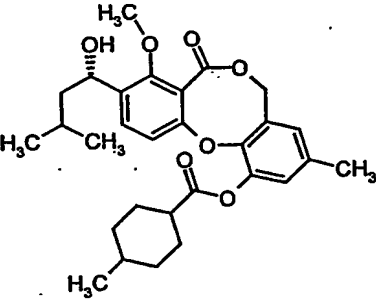
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.20-2.00 (m, 5H), 1.27 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

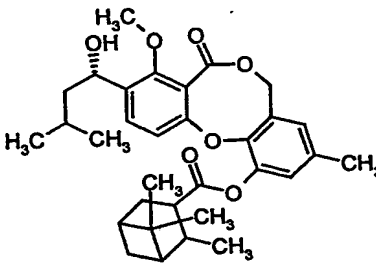
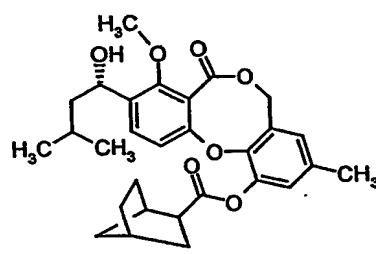
20

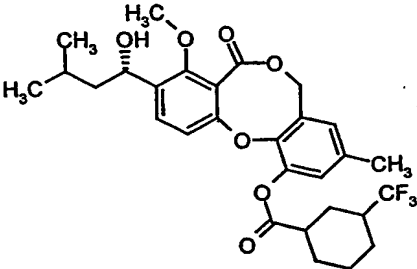
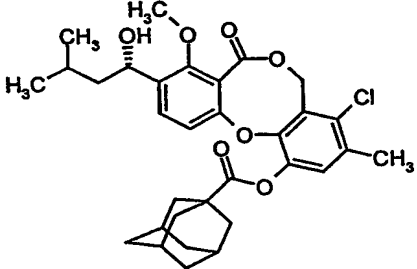
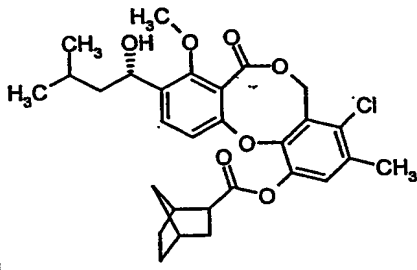
MS (ESIpos): m/z = 519 (M+Na)⁺

HPLC (Methode 2) = R_t = 5.58 min.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

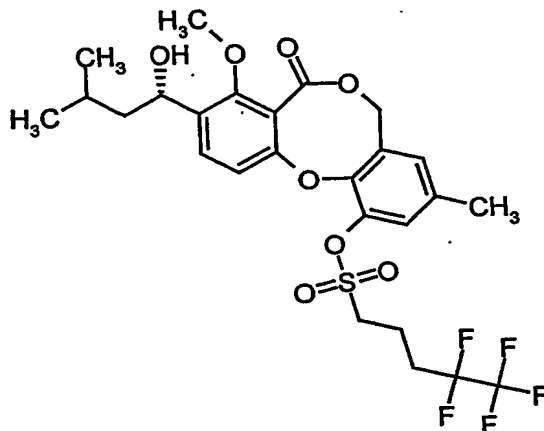
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
99		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.49-1.98 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.03-5.12 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.76 (quintett, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 509 (M+Na) ⁺ HPLC(Methode 2): R _t = 5.02 min.
100		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.25-1.95 (m, 11H), 1.42 (s, 3H), 2.07-2.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 519 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.64 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
101		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.21-1.24 (m, 8H), 1.45-2.10 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 3H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.00-5.12 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 559 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 6.03 min.
102		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.25-1.85 (m, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.03-3.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.14 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 517 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.52 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
103		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.25-2.75 (m, 14H), 2.29 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.14 (m, 3H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.87-6.97 (m, 2H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 573 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.46 min.
104		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.47-2.10 (m, 17H), 2.33 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.00 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 591 (M+Na) ⁺
105		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.21-1.90 (m, 12H), 2.32 (s, 3H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.01 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 546 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.8 min.

Beispiel B-106

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentansulfonat



Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C portionsweise mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 5 Minuten werden 73 mg (0.28 mmol) 4,4,5,5,5-Pentafluor-1-pentansulfonsäurechlorid und 0.11 ml (0.81 mmol) Triethylamin zugegeben und bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 25 ml Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 120 mg (75% d.Th.) Produkt erhalten.

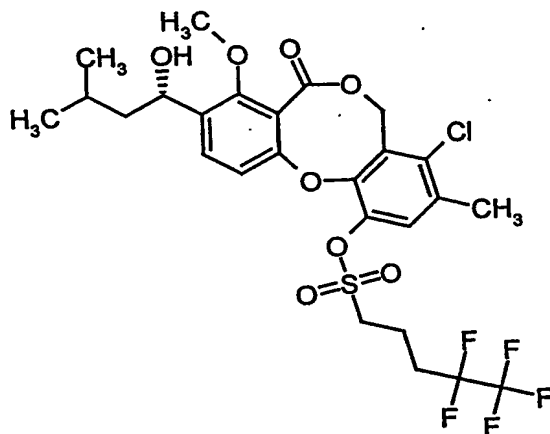
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.48-1.77 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.12-2.40 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.06-5.17 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.63 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 619 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.16 min.

Beispiel B-107

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-4-chlor-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]-dioxocin-1-yl 4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentansulfonat



60 mg (0.147 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-LII werden in 1 ml Dichlormethan gelöst. Triethylamin (41 µl, 30 mg, 0.295 mmol) wird bei 0°C zugegeben, danach wird eine Lösung von 4,4,5,5,5-Pentafluor-1-pentansulfonsäurechlorid (46 mg, 0.177 mmol) in 1 ml Dichlormethan langsam hinzugegeben. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Sobald die Umsetzung vollständig ist (Reaktionskontrolle mittels DC), wird erst mit 1 M Salzsäure, dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 8:1 → 5:1). Es werden 53 mg (57% d.Th.) Produkt erhalten.

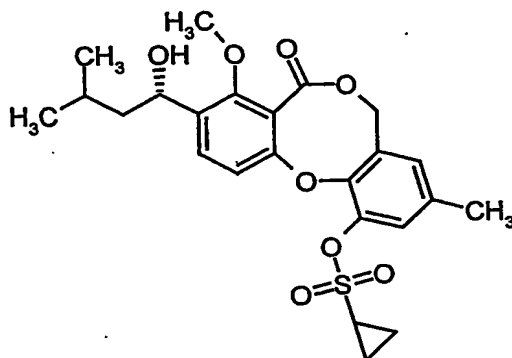
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (m, 6H), 1.41-2.37 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.42 (br. s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 7.63 (d, 1H).

MS (DCI): m/z = 648 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

HPLC (Methode 1): R_t = 5.4 min.

Beispiel B-108

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl cyclopropansulfonat



Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-106, aus 100 mg (0.27 mmol) Penicillide. Es werden 89 mg (69% d.Th.) Produkt erhalten.

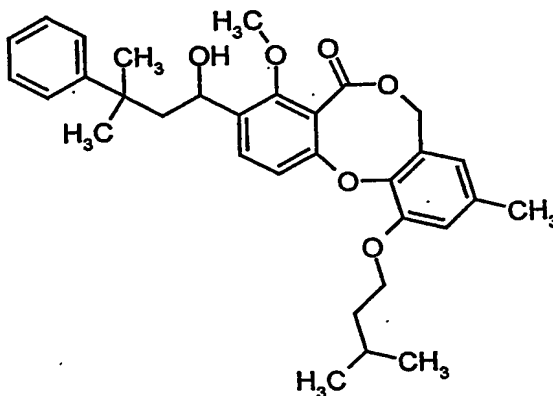
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, 6H), 1.08-1.15 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 2H), 1.45-1.99 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.07-5.10 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 499 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.76 min.

10 Beispiel B-109

3-(1-Hydroxy-3-methyl-3-phenylbutyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

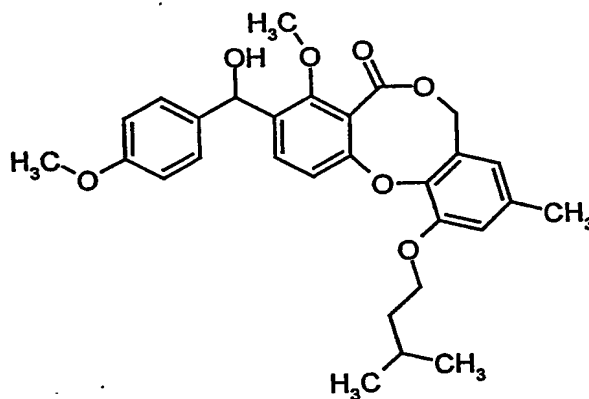


15 Unter Argon werden 50 mg (130 μmol) der Verbindung aus Beispiel B-X in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden 520 μl (260 μmol) einer

0.5 M Lösung von 2-Methyl-2-phenylpropylmagnesiumchlorid in Diethylether zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird vorsichtig mit 1 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und über eine 1.8 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit Dichlormethan eluiert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird über eine 20 g Kieselgelkartusche gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 98:2 → 50:50). Es werden 61 mg (90% d.Th.) Produkt erhalten. LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.5$ min. MS (ESIpos): $m/z = 541$ ($M+Na$)⁺

Beispiel B-110

3-[Hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



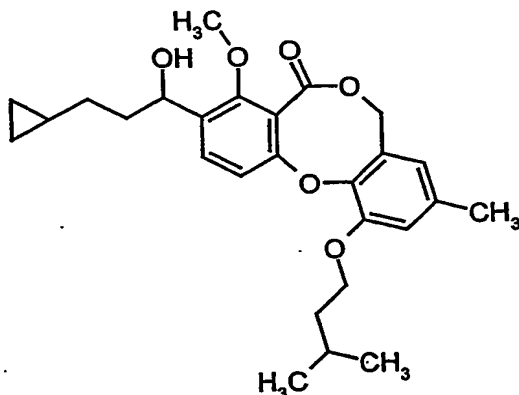
Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-109 aus 50 mg (0.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-X. Es werden 48 mg (75% d.Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.00$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 493$ ($M+H$)⁺

Beispiel B-111

3-(3-Cyclopropyl-1-hydroxy-propyl)-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-9-methyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on

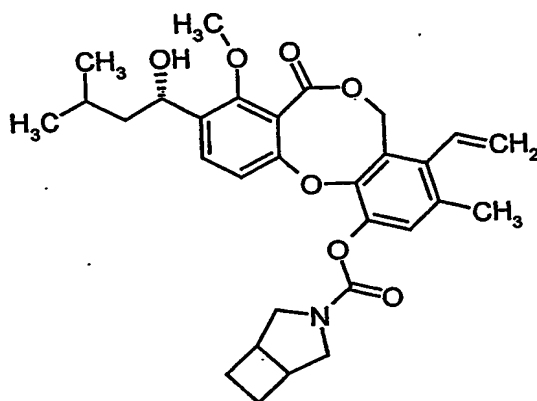


Zu einer Lösung von 20 mg (45 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-XI in 0.5 ml trockenem Dichlormethan werden unter Argon bei 0°C 140 μ l einer Diethylzink-Lösung (15 Gew.-% in Hexan) sowie 7.3 μ l (90 μ mol) Diiodmethan gegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten bei dieser Temperatur sowie weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden bei Raumtemperatur weitere 140 μ l der Diethylzink-Lösung sowie 10 μ l (123 μ mol) Diiodmethan gegeben. Es wird weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 0.5 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Das Gemisch wird durch eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 10 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 9:1). Es werden 3 mg (15% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.01-0.04 (m, 2H), 0.40-0.44 (m, 2H), 1.00 (d, 6H), 1.60-1.99 (m, 8H), 2.04 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.99-5.12 (m, 3H), 6.42 (br. s, 1H), 6.79 (br. s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm.

Beispiel B-112

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-4-vinyl-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-yl 3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxylat

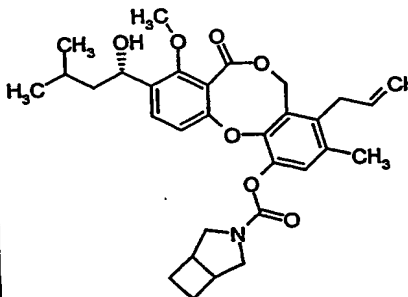
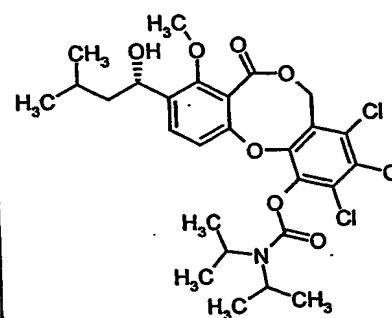


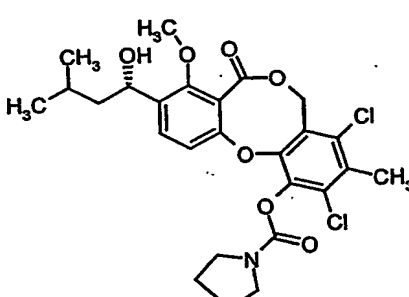
Unter Argon werden 16 mg (100 μ mol) 3-Azabicyclo[3.2.0]heptan-3-carbonsäurechlorid vorgelegt und mit 27 mg (70 μ mol) der Verbindung aus Beispiel B-VII, in 150 μ l Tetrahydrofuran gelöst, versetzt. Anschließend werden 20 μ l (100 μ mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, in 100 μ l Tetrahydrofuran gelöst, zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.8 ml Wasser und 3 Tropfen 1 N Salzsäure versetzt, mit 3 ml Ethylacetat verdünnt und über eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 12 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 56 mg (56% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.77 (m, 5H), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.2-2.25 (m, 5H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.4-3.58 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.97 (dd, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.57 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 543 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

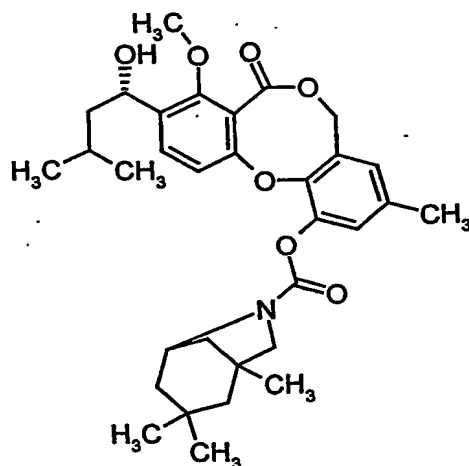
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
113		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.76 (m, 5H), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.2-2.24 (m, 5H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.80 (dd, 1H), 5.01-5.05 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.77-5.90 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 557 (M+Na) ⁺
114		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.21-1.42 (m, 12H), 1.43-1.89 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99-4.21 (m, 2H), 5.03-5.12 (m, 1H), 5.13-5.28 (m, 1H), 5.55-5.73 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 590 (M+Na) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
115		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.87 (m, 7H), 1.95 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.28-5.51 (br. s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 560 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.38 min.

Beispiel B-116

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-
5 [1,5]-dioxocin-1-yl 1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat



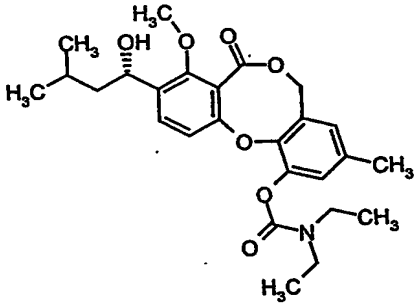
Unter Argon werden 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Dimethylformamid
gelöst und bei 0°C mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend
10 werden 87 mg (0.40 mmol) 1,3,3-Trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carbonsäure-
chlorid und eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid zugegeben und über

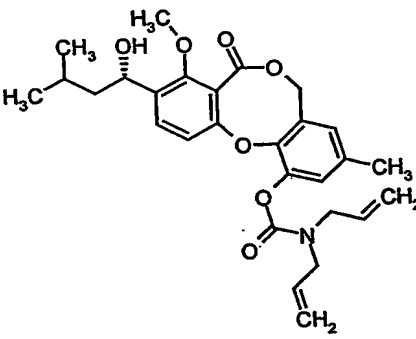
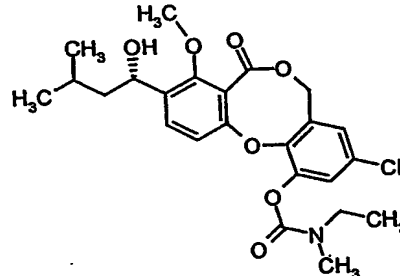
Nacht auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 1.5 ml Wasser versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und über eine NT 3-Extrelutkartusche filtriert. Die Kartusche wird dreimal mit je 5 ml Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 115 mg (78% d.Th.) Produkt erhalten.

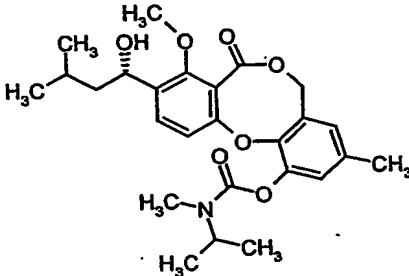
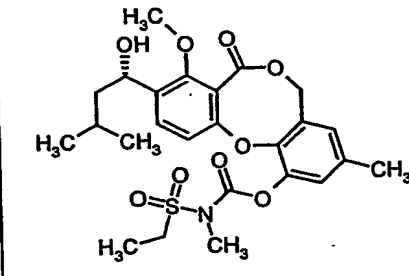
$R_f = 0.21$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

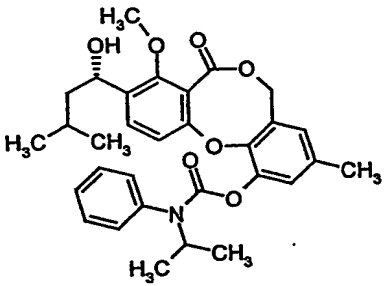
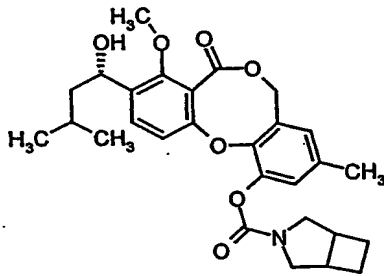
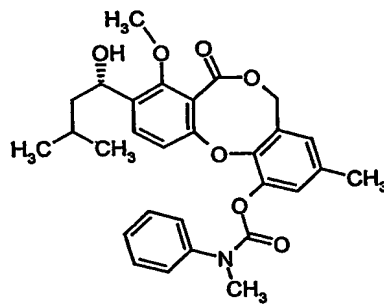
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94-0.99$ (m, 9H), 1.05 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.25-2.15 (m, 10H), 2.27 (s, 3H), 3.13-3.29 (m, 1H), 3.44-3.62 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.28-4.45 (m, 1H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H) ppm.

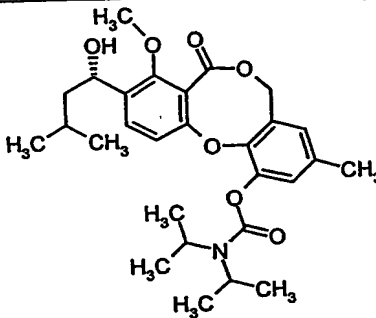
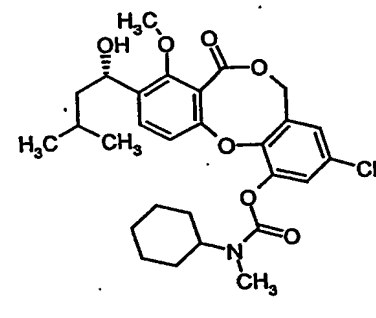
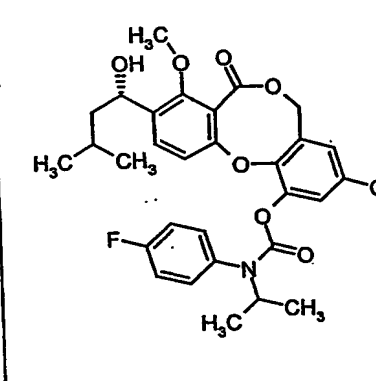
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

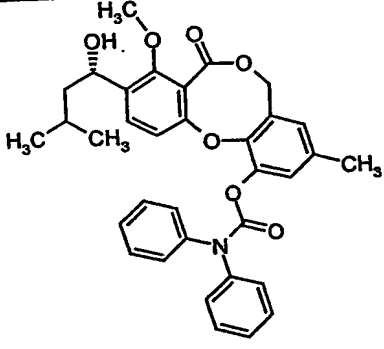
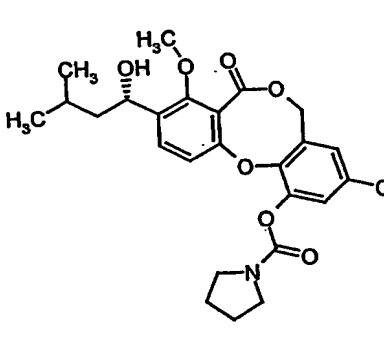
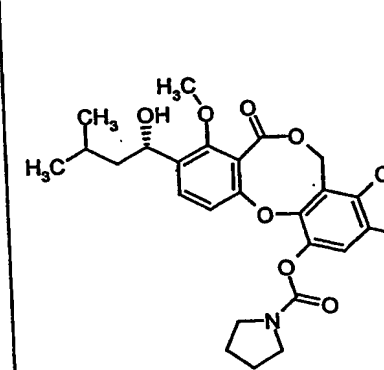
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
117		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (q, 6H), 1.24 (q, 6H), 1.42-1.87 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.36-3.57 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): $m/z = 494$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) HPLC (Methode 1): $R_t = 5.06$ min.

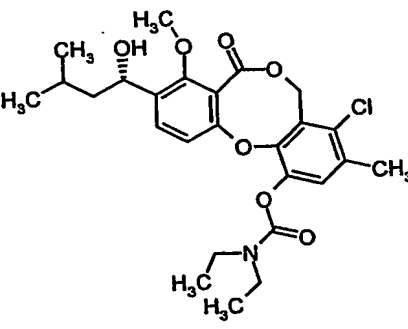
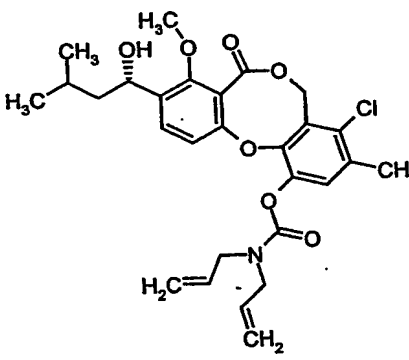
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
118		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.40-1.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 4H), 5.01-5.03 (m, 3H), 5.13-5.28 (m, 4H), 5.20-5.97 (m, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 518 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.1 min.
119		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.22 (m, 3H), 1.40-1.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 3H), 3.37-3.59 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.01-5.03 (m, 3H), 5.13-5.28 (m, 4H), 5.20-5.97 (m, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 480 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.8 min.

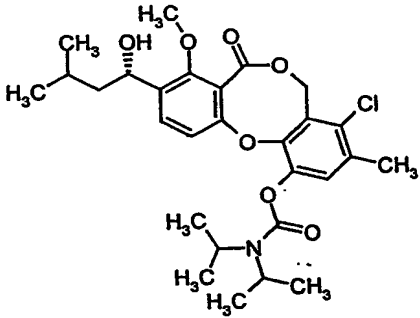
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
120		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.2 (t, 6H), 1.4-1.95 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.90 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.01-5.03 (m, 3H), 5.13-5.28 (m, 4H), 5.20-5.97 (m, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 494 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.0 min.
121		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.38 (dt, 3H), 1.42-1.87 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.3 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 6.93 (br. s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 543 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.83 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
122		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.2 (d, 6H), 1.42-1.88 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 5.04-5.1 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.52 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 556 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.4 min.
123		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.83 (m, 5H), 1.93 (d, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 3.41-3.9 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.02-5.13 (m, 3H), 6.71 (br. s, 1H), 7.03 (br. s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 518 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.1 min.
124		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.4-1.87 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 4H), 7.54 (d, 1H) ppm.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
125		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.33 (d, 12H), 1.40-1.87 (m, 3H), 1.92 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00- 4.20 (m, 2H), 5.05-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.
126		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.30-1.90 (m, 13H), 1.93 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.97 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00- 4.20 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.
127		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.19 (d, 6H), 1.45-1.82 (m, 3H), 1.94 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.60- 4.80 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.07 (t, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.55 (d, 1H) ppm.

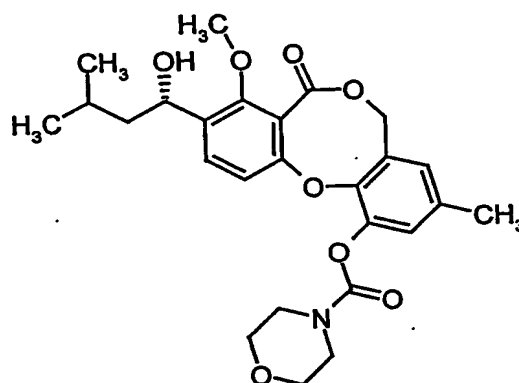
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
128		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (q, 6H), 1.45-1.85 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25-7.39 (m, 10H), 7.51 (d, 1H) ppm.
129		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.
130		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 3.50 (dd, 2H), 3.64 (dd, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.12 (br. s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 526 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.0 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
131		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.19-1.31 (m, 6H), 1.49 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 528 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R_t = 5.2 min.
132		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.49 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 5.08 (m, 1H), 5.17-5.29 (m, 4H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 5.72-5.93 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. LC-MS (Methode 6): R_t = 5.43 min., m/z = 552 (M+Na) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
133		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.20-1.93 (m, 16H), 2.31 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. LC-MS (Methode 4, ESIneg): R _t = 4.40 min., m/z = 578 (M-H+HCOOH) ⁻

Beispiel B-134

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 4-morpholinocarboxylat



Unter Argon werden 35 μ l (0.40 mmol) Morpholin in 1.0 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 33 μ l (0.40 mmol) Pyridin und 57 mg (0.28 mmol) 4-Nitrophenylchlorformiat zugesetzt und auf Rückfluss erhitzt. Nach einer Stunde wird die Reaktionslösung abgekühlt, mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die

organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. In einem zweiten Kolben werden unter Argon 100 mg (0.27 mmol) Penicillide in 1 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit 11 mg (0.28 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 10 Minuten werden 175 mg (0.54 mmol) Cäsiumcarbonat zugesetzt und nach kurzem Rühren das vorbereitete Carbamoylchlorid, in 0.5 ml Dichlormethan gelöst, zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 72 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit 1.5 ml 6 N Salzsäure versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und über eine Extrelutkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 18 mg (14% d.Th.) Produkt erhalten.

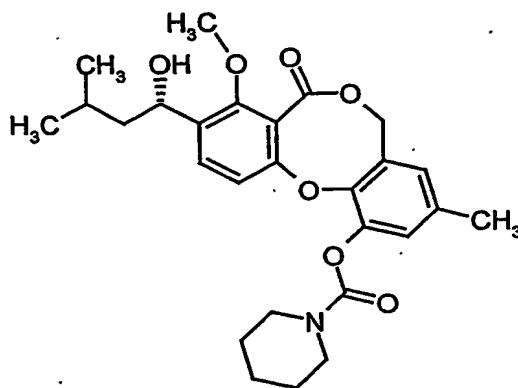
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.81 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.6-3.72 (m, 8H), 3.97 (s, 3H), 5.04-5.10 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 508 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 4.59 min.

Beispiel B-135

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl 1-piperidincarboxylat



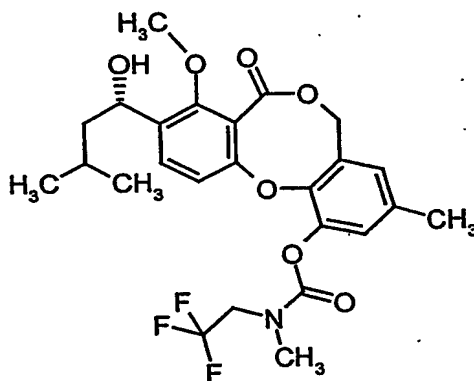
Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel B-134 aus 100 mg (0.27 mmol) Penicillide. Es werden 7 mg (5% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (q, 6H), 1.43-1.80 (m, 9H), 1.95 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 506 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Beispiel B-136

9-[(1S)-1-Hydroxy-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-[1,5]-dioxocin-1-yl methyl(2,2,2-trifluorethyl)carbamate



Unter Argon werden 39 μl (0.32 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester in 0.3 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C vorsichtig mit einer Lösung von 105 μl (0.75 mmol) Triethylamin und 85 μl (0.64 mmol) 2,2,2-Trifluor-N-methylethanamin in 0.2 ml Dichlormethan versetzt. Das Eisbad wird entfernt und die entstandene Suspension 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 0.3 ml Tetrahydrofuran resuspendiert. Zu dieser Suspension wird eine Lösung aus 80 mg (0.21 mmol) Penicillide und 35 μl (0.24 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 0.5 ml Tetrahydrofuran gegeben und über Nacht auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 1.5 ml Wasser versetzt, mit 5 ml Ethylacetat verdünnt und über eine Extrelutkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 35 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.

Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 84 mg (76% d.Th.) Produkt erhalten.

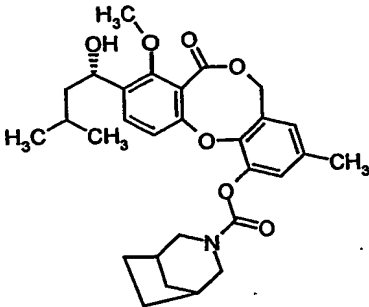
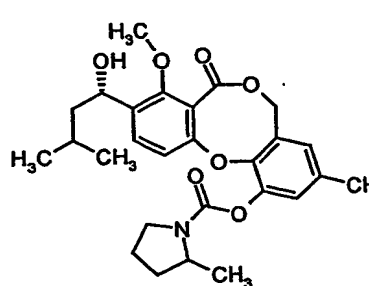
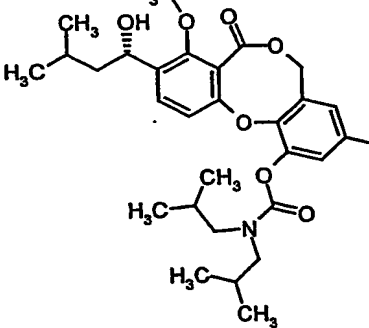
$R_f = 0.24$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

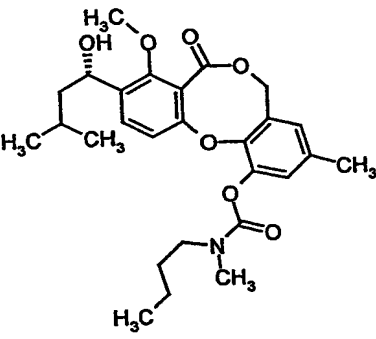
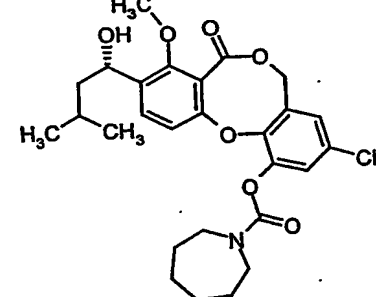
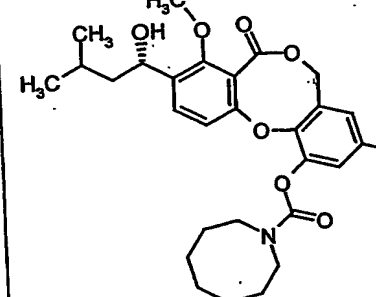
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (m, 6H), 1.44-1.86 (m, 3H), 1.91 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.23 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.00-4.16 (m, 2H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H) ppm.

MS (ESIpos): $m/z = 534$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

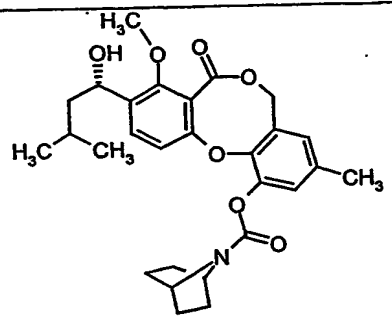
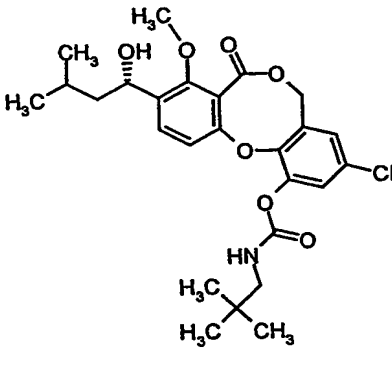
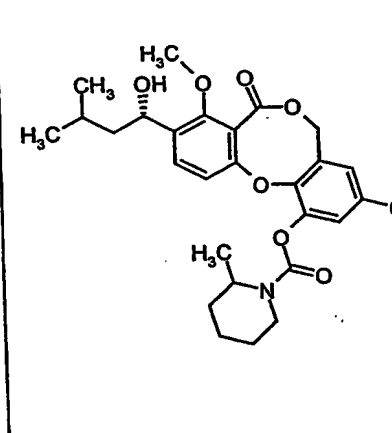
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

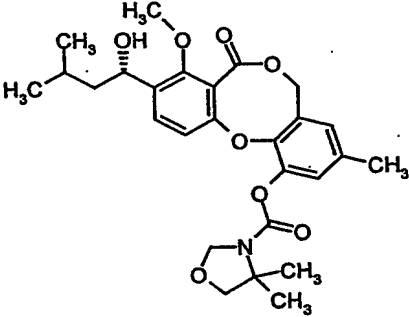
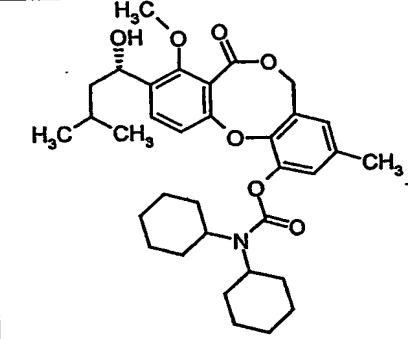
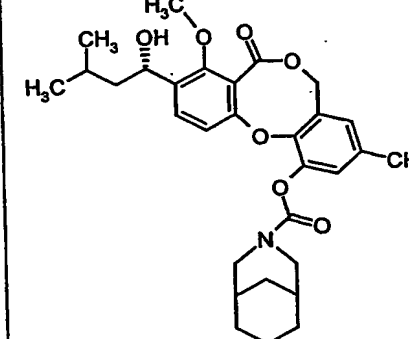
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
137		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, 6H), 1.44-1.82 (m, 3H), 1.90 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.23 (t, 4H), 3.77-3.90 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.87-6.96 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): $m/z = 561$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

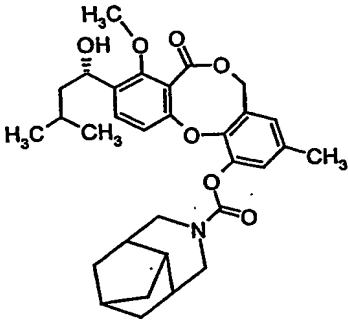
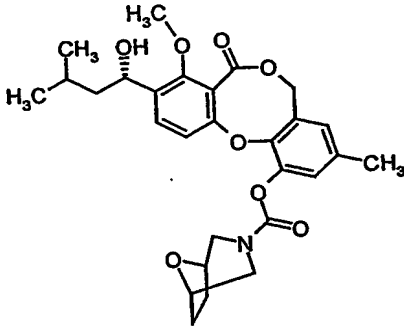
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
138		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.44-1.82 (m, 9H), 1.92 (t, 1H), 2.22-2.3 (m, 5H), 3.00 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.97-4.12 (m, 5H), 5.05-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 532 (M+Na) ⁺
139		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.40-2.18 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 3.48-3.70 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00-4.30 (m, 1H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13-7.25 (m, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 506 (M+Na) ⁺
140		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89-0.99 (m, 12H), 1.25-1.90 (m, 11H), 1.96 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.38 (q, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 550 (M+Na) ⁺

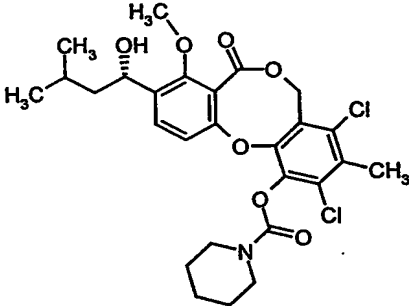
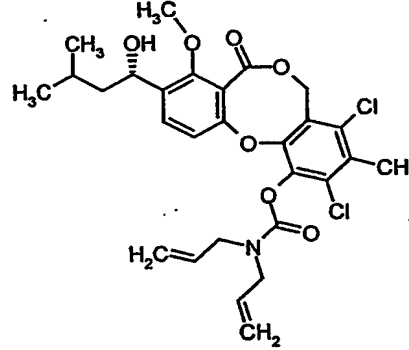
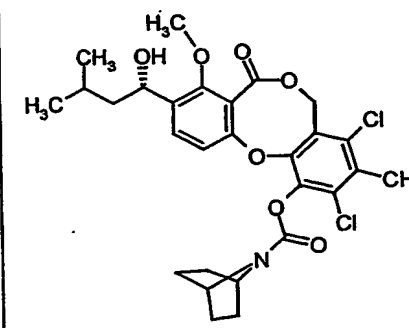
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
141		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.89-0.99 (m, 9H), 1.25-1.70 (m, 7H), 2.07 (br. s, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.07 (d, 3H), 3.42 (quintett, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 508 (M+Na) ⁺
142		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (q, 6H), 1.45-1.88 (m, 11H), 2.02 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.45-3.68 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.00-5.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 520 (M+Na) ⁺
143		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.85 (q, 6H), 1.30-1.78 (m, 13H), 1.91 (d, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.88-5.03 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.44 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 534 (M+Na) ⁺

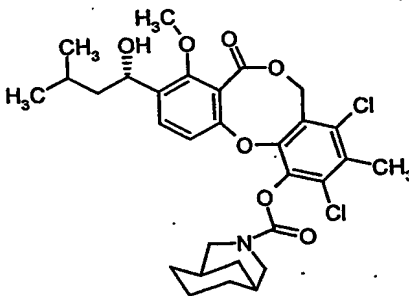
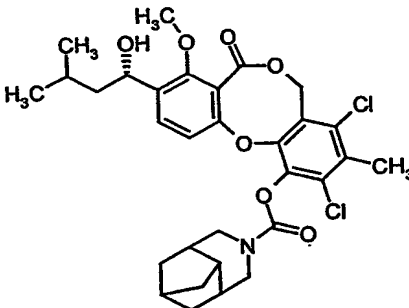
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
144		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-1.88 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.29-4.35 (m, 2H), 4.41-4.48 (m, 2H), 5.05-5.12 (m, 3H), 5.81-5.89 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.
145		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.33 (d, 6H), 1.45-1.84 (m, 9H), 1.93 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.46-4.58 (m, 2H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 529 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.28 min.
146		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.84 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.03-3.15 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.60-4.75 (m, 2H), 5.02-5.12 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.58 (d, 1H) ppm.

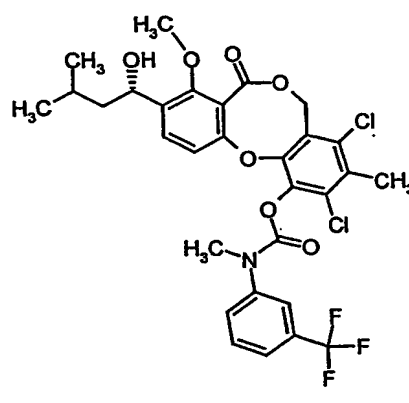
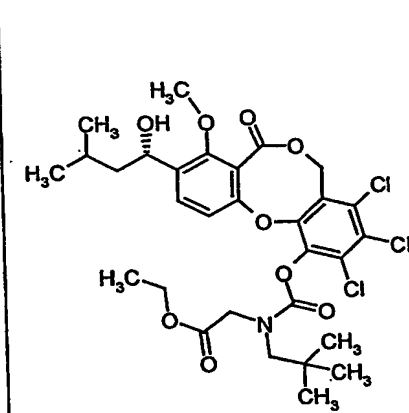
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
147		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.47-1.91 (m, 12H), 2.27 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 5.05-5.10 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm.
148		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.90-1.03 (m, 15H), 1.43-1.90 (m, 3H), 1.95 (d, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.72-2.82 (br. s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 5.02-5.15 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (DCI): m/z = 504 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 5.28 min.
149		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (t, 6H), 1.42-2.25 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.58-4.7 (m, 1H), 5.05-5.12 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. LC-MS (Methode 3): R _t = 4.94 min. MS (ESIpos): m/z = 520 (M+Na) ⁺

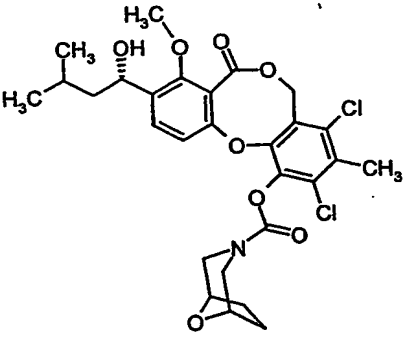
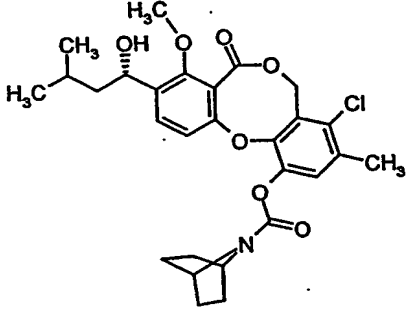
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
150		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.45-1.55 (m, 7H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.93 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06-5.09 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 522 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.32 min.
151		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.06-1.91 (m, 24H), 2.27 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.06-5.09 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 602 (M+Na) ⁺
152		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.42-2.06 (m, 14H), 2.27 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.22 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 5.00-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 546 (M+Na) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
153		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t, 6H), 1.00-1.14 (m, 2H), 1.37 (s, 2H), 1.51-2.15 (m, 10H), 2.27 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 5.00-5.15 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 558 (M+Na) ⁺
154		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.95 (t, 6H), 1.40-2.05 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 3.18-3.45 (m, 2H), 3.83-3.96 (m, 5H), 4.36 (br. s, 2H), 5.00-5.18 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 529 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 4.68 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
158		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.89 (m, 9H), 1.93 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.51-3.75 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.04-5.15 (m, 1H), 5.17-5.63 (br. s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 574 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.59 min.
159		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.89 (m, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.96-4.16 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.20-5.71 (m, 6H), 5.73-6.01 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 586 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.66 min.
160		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-1.87 (m, 7H), 1.89-2.05 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.42-4.61 (m, 2H), 5.05-5.12 (m, 1H), 5.23-5.48 (br. s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 586 (M+Na) ⁺ HPLC (Methode 2): R_t = 5.62 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
161		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-2.01 (m, 14H), 2.47 (s, 3H), 3.21 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.22 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 5.04-5.12 (m, 1H), 5.18-5.61 (br. s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 609 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.01 min.
162		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.31-2.21 (m, 14H), 2.48 (s, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.20 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.23 (br. s, 1H), 5.55 (br. s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 621 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 1): R _t = 6.14 min.

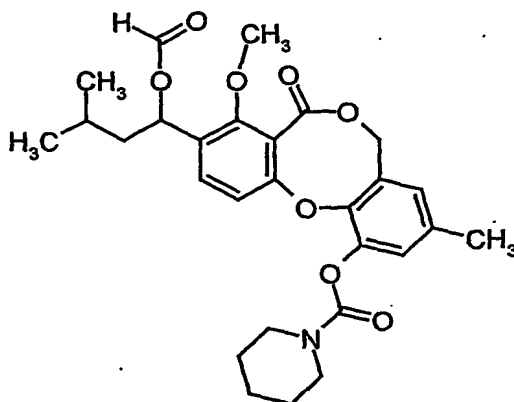
Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
163		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.40-2.05 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.09 (dd, 1H), 5.39 (br. s, 2H), 6.92 (br. s, 1H), 7.49-7.72 (m, 5H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 659 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.86 min.
164		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.92-1.08 (m, 15H), 1.24 (t, 3H), 1.41-1.88 (m, 3H), 1.92 (br. s, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.40 (br. s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.08-4.30 (m, 4H), 5.03-5.13 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H), 5.58 (br. s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 657 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.96 min.

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
165		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0.99 (dd, 6H), 1.42-2.10 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.30 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (d, 1H), 4.40 (br. s, 2H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.30 (br. s, 1H), 5.48 (br. s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.61 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 597 (M+NH ₄) ⁺ HPLC (Methode 2): R _t = 5.26 min.
166		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (m, 6H), 1.41-1.97 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.59 (m, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 552 (M+Na) ⁺

Beispiel B-167

9-[1-(Formyloxy)-3-methylbutyl]-8-methoxy-3-methyl-7-oxo-5H,7H-dibenzo[b,g]-

5 [1,5]dioxocin-1-yl 1-piperidincarboxylat



Unter Argon werden 60 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-XIII in 1 ml Dichlormethan und 13 µl (0.16 mmol) Pyridin gelöst. Anschließend werden 36 mg (0.23 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur
5 geführt. Dann werden 30 µl (0.30 mmol) Piperidin zugegeben und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Die Reaktionslösung wird mit 1 ml Wasser und 1 ml 1 N Salzsäure versetzt, mit 5 ml Ethylacetat verdünnt und über eine Extrelutkartusche
filtriert. Die Kartusche wird mit 35 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Es werden 23 mg
10 (30% d.Th.) Produkt erhalten.

R_f = 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

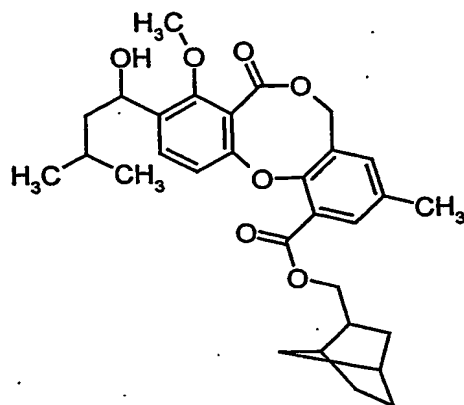
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, 6H), 1.52-1.63 (m, 8H), 1.78-1.87 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.50-3.72 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.99-5.12 (m, 2H), 6.26 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.06 (s, 1H) ppm.

15 LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.20$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 534$ ($M+Na$)⁺

Beispiel B-168

20 Bicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-8-methoxy-3-methyl-7-
oxo-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-1-carboxylat



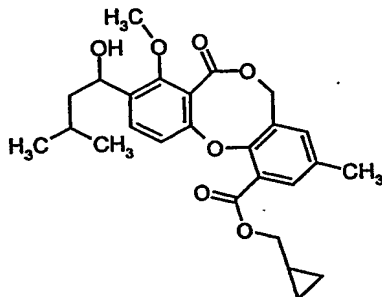
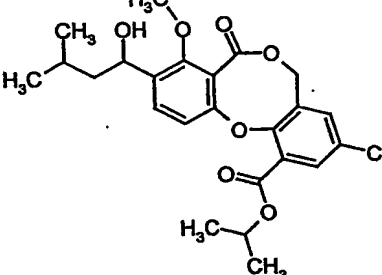
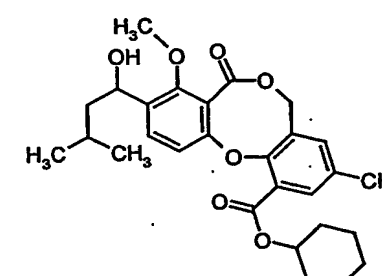
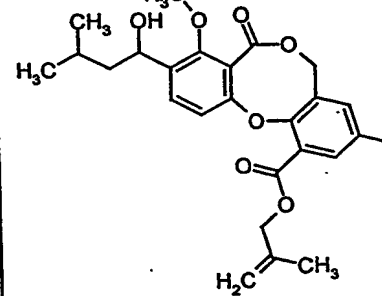
30 mg (59 μmol) der Verbindung aus Beispiel B-XXXIII werden in 1.5 ml eines Gemisches aus Methanol und Tetrahydrofuran (2:1) gelöst und mit 3.5 mg (88 μmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1 ml Wasser versetzt und über eine 1.1 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit Dichlormethan eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 2:1). Es werden 14 mg (47% d.Th.) Produkt erhalten.

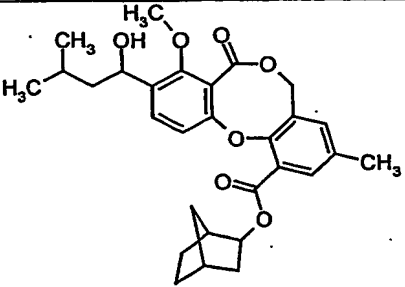
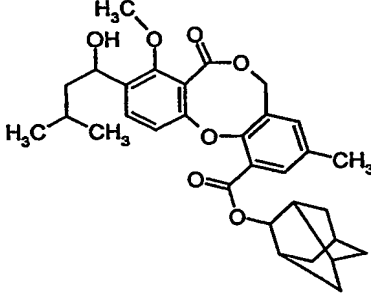
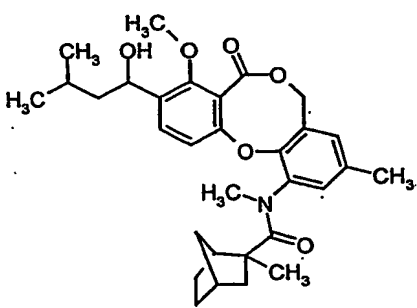
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.05-2.42 (m, 18H), 3.99 (s, 3H), 4.03-4.46 (m, 2H), 4.96-5.18 (m, 3H), 7.00 (br. d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.66 min.

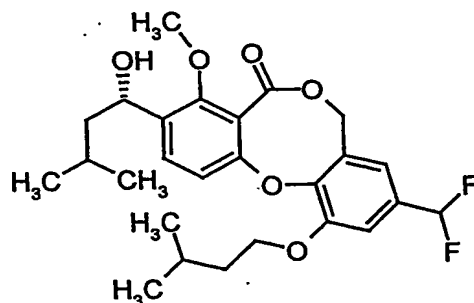
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele werden analog den oben beschriebenen Vorschriften aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
169		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.33-0.41 (m, 2H), 0.58-0.68 (m, 2H), 0.98 (dd, 6H), 1.25-1.86 (m, 4H), 1.97 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.03-5.12 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H) ppm. HPLC (Methode 1): R _t = 5.02 min.
170		LC-MS (Methode 5): R _t = 2.93 min. MS (ESIpos): m/z = 443 (M+H) ⁺
171		¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): δ = 0.98 (dd, 6H), 1.25-2.10 (m, 14H), 2.32 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.97-5.16 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): m/z = 483 (M+H) ⁺
172		LC-MS (Methode 5): R _t = 2.93 min. MS (ESIpos): m/z = 455 (M+H) ⁺

Beispiel B-	Struktur	Analytische Daten
173		LC-MS (Methode 3): $R_t = 5.29$ min. MS (ESIpos): $m/z = 517 (M+Na)^+$
174		LC-MS (Methode 4): $R_t = 5.68$ min. MS (ESIpos): $m/z = 557 (M+Na)^+$
175		1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.98$ (dd, 6H), 1.14-2.00 (m, 14H), 2.20-2.85 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.30+3.40 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.80-5.28 (m, 3H), 6.79 (br. s, 1H), 6.98 (br. s, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.55 (d, 1H) ppm. MS (ESIpos): $m/z = 522 (M+H)^+$ HPLC (Methode 1): $R_t = 5.21, 5.27$ min.

Beispiel B-176

9-(Difluormethyl)-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-4-methoxy-
5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



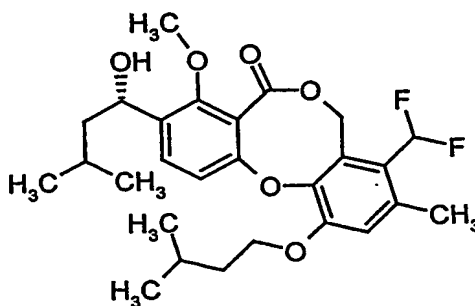
25 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-IL werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.5 ml einer 1 M Tetra-n-butylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 18 Stunden wird die Reaktionslösung mit 1 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und über eine 2 g Extrelut-/Kieselgelkartusche filtriert. Die Kartusche wird mit 5 ml Ethylacetat eluiert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über präparative Dickschichtchromatographie gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 4:1). Es werden 10 mg (51% d.Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.02 (m, 12H), 1.25-1.93 (m, 7H), 3.98 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 5.07-5.14 (m, 3H), 6.41-6.70 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 501 (M+Na)⁺

15 Beispiel B-177

8-(Difluormethyl)-3-[(1S)-1-hydroxy-3-methylbutyl]-11-(isopentyloxy)-9-methyl-4-methoxy-5H,7H-dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on



40 mg (0.066 mmol) der Verbindung aus Beispiel B-L werden analog zu Beispiel B-176 umgesetzt. Es werden 32 mg (99% d.Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.95-1.01 (m, 12H), 1.45-1.96 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 5.09 (dd, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.75 (br. s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) ppm.

MS (DCI): m/z = 510 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

HPLC (Methode 1): R_t = 5.48 min.

10 A. CETP-Inhibitions-Testung in vitro

A1. Gewinnung von CETP

15 CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulenchromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion ($d > 1,21$ g/ml) wird auf eine Sephadex[®] Phenyl-Sepharose 4B-Säule (Fa. Pharmacia) aufgetragen, mit 0,15 M NaCl/0,001 M TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit
20 destilliertem Wasser eluiert. Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50 mM Natriumacetat pH 4,5 dialysiert und auf eine CM-Sepharose[®]-Säule (Fa. Pharmacia) aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q[®]-Säule
25 (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

A2. CETP- Fluoreszenz-Test

30 Messung der CETP-katalysierten Übertragung eines fluoreszierenden Cholesterinesters zwischen Liposomen, modifiziert nach der Vorschrift von Bisgaier et al., J. Lipid Res. 34, 1625 (1993):

5 Zur Herstellung der Donorliposomen wird 1 mg Cholesteryl 4,4-difluor-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-dodecanoat (Cholesteryl BODIPY® FL C₁₂, Fa. Molecular Probes) mit 5,35 mg Triolein und 6,67 mg Phosphatidylcholin am Ultraschallbad unter leichtem Erwärmen in 600 µl Dioxan gelöst und diese Lösung sehr langsam unter Ultrabeschallung zu 63 ml 50 mM TrisHCl, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA-Puffer pH 7,3 bei RT gegeben.

10 Die Suspension wird anschließend unter N₂-Atmosphäre 30 Minuten im Braukson-ultraschallbad bei ca. 50 Watt beschallt, wobei die Temperatur auf ca. 20°C gehalten wird.

15 Die Akzeptorliposomen werden analog aus 86 mg Cholesteryloleat, 20 mg Triolein und 100 mg Phosphatidylcholin, gelöst in 1,2 ml Dioxan und 114 ml obigen Puffers, durch 30 Minuten Ultrabeschallung bei 50 Watt (20°C) gewonnen.

Zur Testung werden ein Testmix bestehend aus 1 Teil obigen Puffers, 1 Teil Donorliposomen und 2 Teilen Akzeptorliposomen verwendet.

20 80 µl Testmix werden mit 1-3 µg angereicherter CETP-Fraktion, gewonnen über hydrophobe Chromatographie aus Humanplasma, sowie 2 µl der zu untersuchenden Substanz in DMSO versetzt und 4 Stunden bei 37°C inkubiert.

25 Die Veränderung der Fluoreszenz bei 485/535 nm ist ein Maß für den CE-Transfer, die Hemmung des Transfers im Vergleich zum Kontrollansatz ohne Substanz wird ermittelt.

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind repräsentative Ergebnisse für die Ausführungsbeispiele wiedergegeben:

30

Tabelle 1

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM] Fluor.-Test
A-23	250
A-35	200
A-42	700
A-47	200
A-55	1500
A-63	2000
A-64	500
A-70	2000
A-78	3000
A-80	5000
B-1	1000
B-5	1500
B-8	1000
B-22	700
B-42	300
B-45	70
B-50	250
B-69	100
B-70	150
B-81	60
B-84	100
B-147	200
B-165	300
B-176	5000

A3. Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3 x 4 L PDB-Puffer (10 mM TrisHCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02% NaN₃) dialysiert. Pro 10 ml Retentatvolumen wird anschließend 20 µl ³H-Cholesterin (Dupont NET-725, 1 µC/µl gelöst in Ethanol) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N₂ inkubiert.

Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoprotein-Fractionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoprotein-Fraktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenröhrchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung der Dichte 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3 x 100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.

Das Retentat enthält radioaktiv markiertes ³H-CE-HDL, das auf ca. 5 x 10⁶ cmp pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

A4. CETP-SPA-Test

Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von ³H-Cholesterolester von humanen HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®-beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

- 5 Im Testansatz werden 10 µl HDL-³H-Cholesterolester (~50.000 cpm) mit 10 µl Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 M NaCl / 0,1% Rinderserumalbumin / 0,05% NaN₃ pH 7,4 mit 10 µl CETP (1 mg/ml) und 3 µl Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO / 1% RSA gelöst) für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 µl der SPA-Streptavidin-bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 µl Puffer, 10 µl CETP bei 4°C sowie 10 µl CETP bei 37°C.

- 15 Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC₅₀-Wert angegeben.

B. CETP-Inhibitions-Testung ex vivo / in vivo

- 20 B1. Messung der ex vivo-Aktivität an transgenen hCETP-Mäusen

- Zur Prüfung auf CETP-inhibitorische Aktivität werden die Substanzen transgenen hCETP-Mäusen aus eigener Zucht [Dinchuk et al., BBA, 1295-301 (1995)] oral mit der Schlundsonde verabreicht. Dazu werden männliche Tiere einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 3, zugeordnet. Vor der Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung ihrer basalen CETP-Aktivität im Serum Blut durch Punktion des retro-orbitalen Venenplexus entnommen (T1). Anschließend wird den Tieren die Testsubstanz mit der Schlundsonde verabreicht. Zu bestimmten Zeiten nach Applikation der Testsubstanz wird den Tieren ein zweites Mal Blut durch Punktion entnommen (T2), in der Regel

0,5 bzw. 1 und 2 h nach Substanzapplikation, gegebenenfalls kann dies aber auch zu einem anderen Zeitpunkt erfolgen.

5 Um die Hemmaktivität einer Substanz bewerten zu können, wird für jeden Zeitpunkt, also 0,5 bzw. 1 oder 2 h, eine entsprechende Kontrollgruppe eingesetzt, deren Tiere nur das Formulierungsmittel ohne Substanz erhalten. Bei den Kontrolltieren erfolgen die zwei Blutentnahmen pro Tier wie bei den substanzbehandelten Tieren, um die Veränderung der CETP-Aktivität ohne Inhibitor über den entsprechenden Versuchs-

10 zeitraum (0,5 bzw. 1 oder 2 h) bestimmen zu können.
Die Blutproben werden nach Abschluß der Gerinnung zentrifugiert und das Serum wird abpipettiert.

15 Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird der Cholesterylester-Transport über 4 h bestimmt. Dazu werden in dem Testansatz in der Regel 2 µl Serum eingesetzt, und der Test wird wie unter "CETP-Fluoreszenz-Test" beschrieben durchgeführt.

20 Die Differenzen im Cholesterylester-Transport [$\text{pM CE}^*/\text{h (T2)} - \text{pM CE}^*/\text{h (T1)}$] werden für jedes Tier berechnet und in den Gruppen gemittelt. Eine Substanz, die zu einem der Zeitpunkte den Cholesterylester-Transport um >30% herabsetzt, wird als wirksam angesehen.

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind repräsentative Ergebnisse für die Ausführungsbeispiele wiedergegeben:

Tabelle 2

Beispiel Nr.	% Hemmung bei 30 mg/kg			% Hemmung bei 100 mg/kg		
	0,5 h	1 h	2 h	0,5 h	1 h	2 h
A-23				59	52	31
B-45	70	71	63			
B-69	52	55	27			
B-70	48	30	44			
B-81	54	59	55			
B-84	31	28	35			
B-147				76	54	33

5 B2. Messung der in vivo-Wirksamkeit an Syrischen Goldhamstern

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Tri-
 glyceride wird syrischen Goldhamstern aus eigener Zucht Testsubstanz, in DMSO
 gelöst und in 0,5% Tylose suspendiert, mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur
 10 Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale
 Punktion Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend wird die Testsubstanz peroral
 mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische
 Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter
 entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzappli-
 15 kation - durch Punktion des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen.

Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, an-
 schließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird
 der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter, kommerziell er-
 20 hältlicher enzymatischer Tests bestimmt (Ecolin 25 Cholesterin, 1.14830.0001 Merck

Diagnostica; Ecoline 25 Triglyceride, 1.14856.0001 Merck Diagnostica). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

5 10 µl Serum-Verdünnung werden mit 200 µl Ecoline 25-Reagenz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 490 nm mit einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.

10 Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisches (Sigma 352-4 HDL Cholesterin-Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

B3. Messung der in vivo-Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen

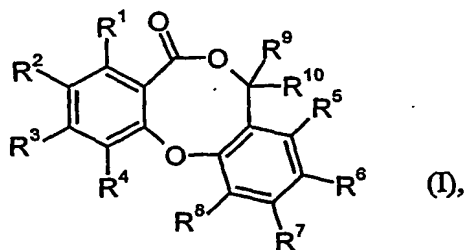
15

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird transgenen Mäusen [Dinchuck et al., BBA, 1295-301 (1995)] Testsubstanz mit der Schlundsonde verabreicht. Vor Versuchsbeginn wird den Mäusen retro-orbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wird wie oben für Hamster beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließende Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach 20 einer Woche wird den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

25

Patentansprüche

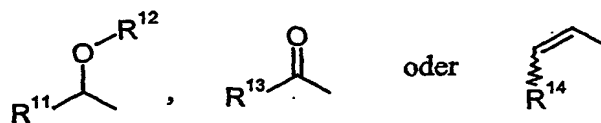
1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, Vinyl oder Ethinyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R^{11} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkenyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und Fluor substituiert sein können, oder für (C_6-C_{10}) -Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann, steht,

R¹² für Wasserstoff oder Formyl steht,

R¹³ und R¹⁴ jeweils für (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

5

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,

10

R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Trifluormethoxy, Formyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder für (C₁-C₄)-Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, stehen,

15

R⁸ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, die jeweils durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

20

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano oder Nitro substituiert sein kann,

25

für (C₁-C₈)-Alkoxy oder (C₂-C₈)-Alkenoxy, die jeweils durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl oder Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Nitro oder Cyano substituiert ist, oder bis zu fünffach durch Fluor und/oder Chlor substituiert sein können,

30

für (C₃-C₈)-Cycloalkoxy oder für (C₆-C₁₀)-Aryloxy, das durch Halogen, Nitro oder Cyano substituiert sein kann,

für Mono- oder Di-(C₁-C₈)-alkylamino, (C₁-C₈)-Alkylsulfonylamino oder N-[C₁-C₈]-Alkyl]-(C₁-C₈)-alkylsulfonylamino,

oder

5

für eine Gruppe der Formel -O-SO₂-R¹⁵, -O-C(O)-R¹⁶, -O-C(O)-NR¹⁷R¹⁸,
-C(O)-OR¹⁹, -NR²⁰-C(O)-R²¹ oder -NR²²-C(O)-NR²³R²⁴ steht, worin

10

R¹⁵ für (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu fünffach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für Phenyl, das durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

15

R¹⁶ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch Phenyl oder Phenoxy, welche ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Halogen substituiert sein können, durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₂-C₆)-Alkenylthio oder bis zu sechsfach durch Fluor substituiert sein kann,

20

für (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl und Fluor substituiert sein kann, wobei Phenyl seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

25

für (C₃-C₁₂)-Cycloalkenyl, das bis zu dreifach durch (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder Fluor substituiert sein kann,

30

für einen 5- bis 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu

zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann, stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 12-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Phenyl oder bis zu vierfach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

R¹⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert sein kann, für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, oder für (C₂-C₆)-Alkenyl steht,

R²⁰ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R²¹ für (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

R²² für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und

R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl stehen,

und

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze,

zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.

3. Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.
- 5 4. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung und/oder Prävention von kardiovaskulärer Erkrankungen.
- 10 5. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Behandlung und/oder Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und/oder Arteriosklerose.
6. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher
- 15 R^8 für eine Gruppe der Formel $-O-C(O)-R^{16}$ steht, worin
- 16 R^{16} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch Phenyl oder Phenoxy, welche ihrerseits jeweils ein- bis zweifach durch Halogen substituiert sein können, durch (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkenyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylthio, (C_2-C_6) -Alkenylthio oder bis zu sechsfach durch Fluor substituiert ist,
- 20 für (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl und Fluor substituiert sein kann, wobei Phenyl seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann,
- 25 für (C_3-C_{12}) -Cycloalkenyl, das bis zu dreifach durch (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl oder Fluor substituiert sein kann,
- 30

für einen 5- bis 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

5

oder

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, steht,

10

und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

15

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher

R⁸ für eine Gruppe der Formel -O-C(O)-NR¹⁷R¹⁸ steht, worin

20

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl oder für Phenyl, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann, stehen,

25

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 12-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen,

30

gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Phenyl oder bis zu vierfach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

5

und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

8. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher

10

R⁸ für eine Gruppe der Formel -C(O)-OR¹⁹ steht, worin

R¹⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert ist, oder für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

15

und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

20

9. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher

R⁸ für eine Gruppe der Formel -NR²⁰-C(O)-R²¹ steht, worin

R²⁰ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl,

25

und

R²¹ für (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, steht,

30

und $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9$ und R^{10} jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

10. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher

R^8 für eine Gruppe der Formel $-NR^{22}-C(O)-NR^{23}R^{24}$ steht, worin

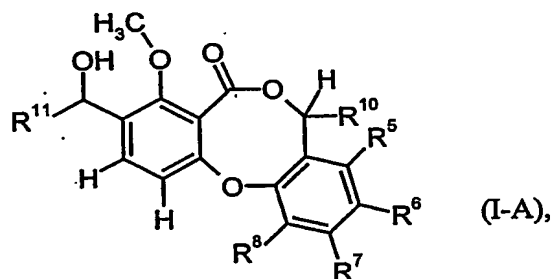
R^{22} für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl,

und

R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl stehen,

und $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9$ und R^{10} jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

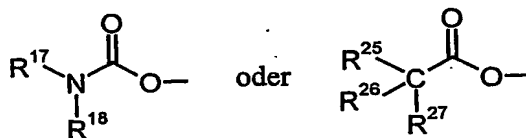
11. Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für Methyl oder Ethyl, die bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein können, stehen,

R^8 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu vierfach durch Methyl substituiert sein kann,

R^{25} und R^{26} gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das bis zu vierfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Trifluormethyl substituiert sein kann, für (C_5-C_{10}) -Cycloalkenyl, das bis zu zweifach durch Methyl substituiert sein kann, oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus mit einem Ringsauerstoffatom stehen,

und

R^{27} für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder Trifluormethyl steht,

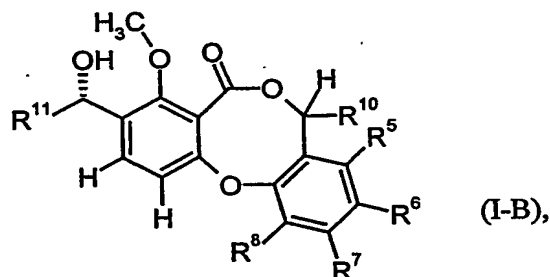
R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

5 und

R^{11} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_2-C_6) -Alkenyl, die jeweils ein- bis dreifach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht.

10

12. Verbindungen der Formel (I-B)



in welcher

15

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano oder für Methyl oder Ethyl, die bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein können, stehen,

20

R^8 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

5 R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander für (C_1-C_6) -Alkyl, das bis zu dreifach durch Fluor substituiert sein kann, für (C_3-C_6) -Alkenyl oder für (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen,

oder

10 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 10-gliedrigen, gesättigten, mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthalten und bis zu zweifach durch Methyl substituiert sein kann,

15 R^{25} und R^{26} gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, das bis zu vierfach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl und Trifluormethyl substituiert sein kann, für (C_5-C_7) -Cycloalkenyl, 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptanyl oder für 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enyl stehen,

20 und

R^{27} für Methyl, Ethyl, Propyl oder Trifluormethyl steht,

25 R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht

und

R¹¹ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, die jeweils ein- bis dreifach durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Methoxy und Fluor substituiert sein können, steht.

- 5 13. Verwendung von Verbindungen der Formeln (I), (I-A) bzw. (I-B) wie in den Ansprüchen 6 bis 12 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.
- 10 14. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), (I-A) bzw. (I-B) wie in den Ansprüchen 6 bis 12 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.
- 15 15. Verbindungen der Formeln (I), (I-A) bzw. (I-B) wie in den Ansprüchen 6 bis 12 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.
- 20 16. Verwendung gemäß Anspruch 13 oder 14 zur Behandlung und/oder Prävention von kardiovaskulärer Erkrankungen.
- 25 17. Verwendung gemäß Anspruch 16 zur Behandlung und/oder Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und/oder Arteriosklerose.
- 30 18. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formeln (I), (I-A) bzw. (I-B) wie in den Ansprüchen 1 bis 12 definiert, zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen die über die Inhibierung des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) beeinflusst werden.

7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on-Derivate und ihre Verwendung

Zusammenfassung

Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte 7H-Dibenzo[b,g][1,5]dioxocin-5-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien und Arteriosklerose.